

Departement Pferde der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. vet. Dr. h.c. Jörg A. Auer, MS, Dipl. ACVS/ECVS

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)
Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS

***Früh- und Spätuntersuchung einer neuen
Oberflächenbehandlung mit PolyPhosphaten auf
Dentalimplantaten -
Eine experimentelle Studie an Schafen***

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Vetsuisse Fakultät
Universität Zürich

vorgelegt von
Marcella v. Salis-Soglio
Tierärztin
aus Starnberg (Deutschland)

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin
PD Dr. Stephen Ferguson

Zürich 2010

Meinen Grosseltern

Zusammenfassung	1
Summary	2
1 Literaturübersicht	3
1.1 Osseointegration	3
1.2 Beschleunigung der Osseointegration	5
1.3 PolyPhosphate	8
1.4 Ziel der Studie	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Aufbau der Studie	10
2.2 Tierversuch	10
2.3 Implantate und Implantatherstellung	10
2.4 Tiere	12
2.5 Operation	12
2.5.1 Präoperative Versorgung	12
2.5.2 Chirurgischer Eingriff	13
2.5.3 Postoperative Versorgung	14
2.6 Fluoreszenzmarkierung	15
2.7 Gewinnung und Aufbereitung der Proben	15
2.8 Histologie	17
2.9 Histomorphometrie	17
2.10 Fluoreszenz	18
2.11 Removal Torque Test	18
2.12 Statistik	19
3 Ergebnisse	19
3.1 Operation und postoperative Phase	19
3.2 Makroskopische und radiologische Auswertung	20
3.3 Mikroradiographische Auswertung	20
3.4 Histologische Auswertung der Dickschnitte	21
3.4.1 Qualitative Beurteilung der Dickschnitte	21
3.4.2 Beurteilung des BIC	21
3.5 Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte	23
3.6 Auswertung der Fluoreszenzschnitte	24
3.7 Auswertung des Removal Torque-Test	25
4 Diskussion	26
4.1 Versuchsmodell	27
4.2 Histologische Auswertung	33
4.3 Histomorphometrische Auswertung	34
4.4 Biomechanische Auswertung	36
4.5 Schlussfolgerung und Zukunftsaussichten	37
5 Literaturverzeichnis	40
6 Anhang	46
6.1 Tabellen	46
6.2 SIB-Report	77

6.3 Abbildungen	77
-----------------	----

Abkürzungsverzeichnis	87
-----------------------------	----

Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde eine neue Art der chemischen Oberflächenbehandlung von Titanimplantaten mit PolyPhosphat-Molekülen (SurfLink®) (SfL®) auf ihre Osseointegration im Schafmodell getestet. Als Testimplantate und Grundlage zur Modifizierung dienten raue bzw. glatte Zahnimplantate. SfL® lag in Form einer SfL®Dry oder SfL®Wet Modifizierung vor.

18 Implantate wurden in die linke (n=9) und rechte (n=9) Beckenschaufel von 24 (total n=432) Schafen gesetzt. Geschlachtet wurde nach einem Zeitraum von 2, 8 und 52 Wochen. Mit der Hälfte der Implantate jeder Gruppe wurde ein Removal-Torque-Test durchgeführt, während die andere Hälfte einer radiologischen, histologischen (bone-to-implant-contact) und histomorphometrischen Untersuchung unterzogen wurde.

BIC-Messungen ($p<0.05$) und Removal-Torque-Test ($p<0.001$) ergaben signifikante Unterschiede zwischen rauen und glatten Implantaten, nicht jedoch innerhalb der Gruppen gleicher Oberflächenrauigkeit. Mit SfL® behandelte Gruppen erwiesen sich jedoch als deutlich vorteilhaft im spongiösen Knochen resultierend in höheren BIC- und Removal-Torque Werten.

In dieser Studie konnte bewiesen werden, dass eine mit PolyPhosphaten beschichtete Oberfläche zu einer besseren Osseointegration nach 2, 8 und 52 Wochen im spongiösen Knochen führt. Von grossem Interesse ist es, SfL® auf anderen rauen Oberflächen wie Nicht-Metallen und Zirkoniumoxid zu testen und den Einfluss der SfL® Oberflächenmodifizierung auf das periimplantäre Weichgewebe zu analysieren.

Summary

The aim of the present study in sheep was to analyze the influence of a new chemical surface modification (SurfLink®) (SfL®) of dental titanium implants with poly-phosphated molecules. Rough and machined implants were used as ground concept of the following modification. SfL® was deposited on the surfaces in either SfL®Dry or SfL®Wet modification.

18 implants were placed in the left (n=9) and right (n=9) pelvis of 24 sheep (total n=432). Animals were sacrificed after 2, 8 and 52 weeks. For each time period 9 implants were used for biomechanical removal torque tests, while 9 implants were taken for radiological, macroscopical examinations, as well as semiquantitative histological assessment of the bone-to-implant-contact-line (BIC).

BIC measurement ($p<0.05$), removal torque ($p<0.001$) and rotational stiffness values revealed statistically significant differences between rough and machined implants in all groups, but not between groups of the same surface topography. Nevertheless, SfL® treated groups showed a clear tendency for higher BIC and removal torque values in cancellous bone and less pronounced, but still present for rotational stiffness values.

SfL® technology is a promising new surface treatment resulting in earlier osseointegration of titanium dental implants in cancellous bone after 2, 8 and 52 weeks. Further studies have to prove the advantageous characteristics of this novel technology for other implant types and especially in combination with soft tissue integration.

1 Literaturübersicht

1.1 Osseointegration

Der Begriff Osseointegration basiert auf den Untersuchungen von Brånemark Ende der 70iger Jahre und wird im Sinne einer „funktionellen Ankylose“ als direkte, strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen lebendem Knochen und einem einer Belastung ausgesetzten Implantat auf der Basis von lichtmikroskopischen Untersuchungen definiert¹. 1990 wurde diese Definition auf Grund der rein statischen Charakterisierung der Osseointegration ohne Berücksichtigung der allgemeinmedizinischen Patientensituation und möglichen Risikofaktoren überarbeitet und mehr unter dem Aspekt der funktionellen Belastung gesehen. In diesem Zuge wird die Osseointegration als ein Prozess bezeichnet, der bei funktioneller Belastung eine klinisch asymptomatisch, feste Fixation zwischen alloplastischen Materialien und Knochen gewährt und aufrechterhält². Nichtsdestoweniger wird in der experimentellen Forschung für die Ermittlung der Osseointegration im Tiermodell weiterhin die histologische wie histomorphometrische Evaluation des „bone to implant contact“ (BIC) als zuverlässiger und vergleichbarer Standard gesehen^{3,4}. Um den Halt bzw. die zusätzlichen biomechanischen Belastungen, denen das Implantat während der funktionellen Belastungsphase in der Klinik unterworfen ist, in einem experimentellen Ansatz simulieren zu können, kann das im Ausdrehversuch verwendete Drehmoment, oder die im Ausziehversuch verwendete Kraft zur Bestimmung herangezogen werden. Weiter können Untersuchungen mit dem Lichtmikroskop, Rasterelektronenmikroskop, Back-Scatter Elektronen Mikroskop oder Energy Dispersive X-Ray (EDX) Analyse herangezogen werden⁵. Unter klinischen Verhältnissen wird Osseointegration meist mittels zweier nicht invasiver Untersuchungsmethoden, der Resonanzfrequenzanalyse (RFA) oder dem Perkussionstest (Periotest®) ermittelt^{3,6,7}.

Bis heute wird in der Literatur eine starre feste Verbindung zwischen Implantat und einer möglichst dicken Schicht an lamellären Knochen als erfolgreich osseointegriertes Implantat bewertet. Dabei konnte von verschiedenen Arbeitsgruppen gezeigt werden, dass auf ultrastruktureller Basis nicht der mineralisierte Knochen an sich den direkten Kontakt zur Implantatoberfläche, sondern eine dünne Schicht von 20 bis 500nm einer bisher nicht eindeutig identifizierten harten amorphen Substanz bildet⁸. Diese Schicht konnte im Hasenversuch nach 14 Tagen nur bei Implantaten mit direktem Knochenkontakt beobachtet werden, während diese im fibrösen Weichgewebe nicht

nachgewiesen werden konnte. Somit kann sie als Indiz für einen Ursprung von der organischen Knochenmatrix gewertet werden. Auf der Basis von Färbereaktionen mit Rutheniumrot und Lanthan konnten in der Folge in der anliegenden implantatnahen amorphen Schicht Proteoglycane festgestellt werden. Zusätzlich konnten Calciumeinlagerungen in der Proteoglycanschicht als auch vereinzelt direkt am Titan beobachtet werden⁹.

Für den Ablauf der Osseointegration eines Implantats werden die Osteoinduktion (Kontaktosteogenese) und die Osteokonduktion (Distanzosteogenese) diskutiert. Prinzipiell folgt die Osseointegration von einem Implantat jedoch einem biologisch determinierten Programm und lässt sich in die drei Phasen, nämlich der primären Bildung von Geflechtknochen, der Anpassung der Knochenmasse an die individuelle Belastung und letztlich die Adaptation der Knochenstruktur an die Biomechanik (bone remodelling) unterteilen¹⁰. Osteoinduktion ist Bestandteil der physiologischen Knochenheilung. Im Zuge der Implantatheilung dient dabei nicht körpereigener Knochen als Fixationsgrundlage, sondern das Implantat als körperfremdes Material. Dabei sind eine hohe Biokompatibilität, Bioaktivität sowie osteophile Eigenschaften Grundvoraussetzung für die erfolgreiche Osseointegration. Mittels Veränderung der Oberflächenstruktur, chemischer Zusammensetzung, biologischen und biomechanischen Eigenschaften kann die Implantatheilung zusätzlich beschleunigt werden¹¹. Aufgrund unterschiedlicher Durchblutung und unterschiedlicher Knochenquantität wie -qualität in verschiedenen Knochenkompartimenten ist Osseointegration allerdings ein Prozess, der sich zeitlich nicht einheitlich definieren lässt und abhängig ist von einer Vielzahl individueller Patientenvariablen.

Osseoinduktion beschreibt die Anlagerung von undifferenzierten Mesenchymzellen mittels Integrine an negativ geladene zellkonduktive Plasmaproteine wie Fibronektin und Vitronektin^{12-15,16-18}. Diese sind über positiv geladene Ca und P-Ionen an die Oxidschicht der Titanoberfläche, welche sich unmittelbar nach dem Kontakt mit Sauerstoff an der Implantatoberfläche bildet, gebunden¹⁹. Chemotaktisch und mitogenetisch wirkt dabei ein aus der Familie der Wachstumsfaktoren (TGF beta) stammendes Bone Morphogenic Protein (BMP)²⁰⁻²². Nach Adhäsion und Proliferation der undifferenzierten Mesenchymzellen erfolgt die Differenzierung in Präosteoblasten. Dieser Vorgang ist messbar im Betrag an Alkaline Phosphatase und Osteocalcin im Blut²². Die Fähigkeit zur Entwicklung in funktionelle Osteoblasten ist abhängig von der lokalen Sauerstoffspannung²³, dem Vorhandensein von Wachstumsfaktoren, Zytokinen

und Prostaglandinen und der Verfügbarkeit von Nährstoffen²². Essentiell ist eine adäquate Durchblutung. Dabei wird der sich neu bildende Knochen in den ersten 4-6 Wochen nach der OP deutlich von Geflechtknochen dominiert. Dieser wandelt sich erst nach ca 8 Wochen in reifen, lamellären Knochen um. Charakteristisch sind seine Fasern nicht mehr ungerichtet, sondern folgen den bestehenden Druckverhältnissen am Implantat-Knochen-Interface. 12 Wochen post OP unterliegt dabei der umliegende menschliche Knochen bereits einem starken Remodellierungsprozess, charakterisiert durch starke Osteoklastenaktivität und Resorption, gefolgt von neuer Knochenbildung. Dieser Prozess verlangsamt sich zunehmend, wird jedoch ein Leben lang beibehalten¹⁰. Der Begriff der Osteokonduktion wird im allgemeinen speziell in Verbindung mit Implantaten verwendet und beschreibt das Wachsen von neuem Knochen auf Implantatoberflächen²¹. Dabei wirken nicht alle Biomaterialien gleich osteokonduktiv. Quantitative Analysen ergeben, dass sich bei diesem Vorgang der Knochen dem Metall auf weniger als 0,5µm nähert²⁴.

Eine Osseointegration ohne Osteoinduktion und Osteokonduktion ist folglich nicht möglich und Voraussetzung für die Stabilität des Implantates im Knochen. Ausreichend Stabilität wurde bei einem durchschnittlichen BIC von 70-80% gemessen²⁵. Andere Quellen bezeichnen das Implantat als osseointegriert bei einem durchschnittlichen BIC von bereits 60-70%⁸. Dabei ist prinzipiell zu beachten, dass Implantate, wenn man das Tiermodell in diesem Zusammenhang ausser Acht lässt, im spongiosareichen und trabekulären menschlichen Oberkieferknochen im Durchschnitt einen BIC von > 50% und in der kortikalen Unterkieferspange von >75% aufweisen⁸.

1.2 Beschleunigung der Osseointegration

Seit Entwicklung von enossalen Implantaten liegt das Interesse der Forschung darin, die Einheilzeit und damit die funktionelle Belastung zu beschleunigen und einen frühen Implantatverlust vorzubeugen. Ziel ist neben einer Sofortbelastung der Implantate im gesunden Knochen vor allem die prothetische Versorgung und funktionell-ästhetische Rehabilitation von geriatrischen multimorbiden Patienten mit erhöhten Risikofaktoren und Stoffwechselkrankheiten wie Osteoporose, die Rekonstruktion von Tumorpatienten mit bestrahltem Knochen sowie die Wiederherstellung des orofazialen Systems von Menschen mit genetischen oder erworbenen Knochenanomalien wie z.B. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Für diese Patienten spielt die schnelle und nachhaltig erfolgreiche Osseointegration von Zahnimplantaten für den Zugewinn an Lebensqualität einen entscheidenden Einfluss.

Oberflächeneigenschaften wie Oberflächenmorphologie^{8,22,26-32} und – topographie^{26,27,33,34}, die chemische Zusammensetzung der Oberfläche^{35,36}, die Oberflächenenergie^{16,37-46} sowie die auf die Oberfläche einwirkende Belastung^{27,28,47-51} nach Insertion des Implantates, üben einen entscheidenden Effekt auf die Einheilungsgeschwindigkeit aus. In diesem Zusammenhang dürfen aber patientenspezifische Risikofaktoren wie Rauchen, Alkohol oder die individuelle Mundhygiene, sowie technische Aspekte wie eine schonende und atraumatische Implantatbetttaufbereitung oder eine gleichzeitige Knochenaugmentation oder Knochenkondensierung nicht ausser Acht gelassen werden.

Implantatverlust und damit ein Versagen der Osseointegration wird stark beeinflusst von der Morphologie des Implantates. Die nach Insertion auf das Implantat einwirkenden Kräfte, hier am Beispiel eines Zahnimplantates, kann man in eine längs wirkende Scherkraft und eine senkrecht zum Implantat wirkende Zug- oder Druckkraft einteilen. Eine möglichst grosse Oberfläche erhöht dabei den Knochen-Implantat-Kontakt und gibt als Verzahnung den Widerstand gegen Abscheren. Ein Implantat in Form eines Zylinders besitzt eine um 30% geringere Oberfläche als ein Implantat in Schraubenform derselben Grösse. Das Verankern gegen Scherkräfte wird mit einer Latenzzeit von ca. 20 Tagen angegeben²¹, währenddessen die Zeit bis zur vollständigen Osseointegration ursprünglich von Brånemark im Unterkiefer bei 3 Monaten (primär kortikaler Knochen) und im Oberkiefer bei 6 Monaten (primär lamellärer Knochen) beschrieben wurde. Fortschritte in der Oberflächen- und Implantattechnologie liessen diese Zeit auf mittlerweile 3-4 Wochen reduzieren. Nach dieser Zeit kann man das Implantat einer Frühbelastung aussetzen.

Schraubenförmige Gewinde und eine raue Oberfläche verleihen dabei, neben dem postoperativ entstehendem Blutkoagulum und dem Press-Fit-Effekt, dem Implantat eine mechanische oder „primäre“ Stabilität, während die Sekundärstabilität Folge des sich neu bildenden Ersatzknochens ist⁵². Die zwischen Primär- und Sekundärstabilität liegende Stabilitätslücke⁵³, gekennzeichnet durch Knochenresorption im Zeitraum von 2-4 Wochen nach Insertion, markiert den Punkt des häufigsten Implantatversagens und soll durch die schnellere Einheilung verkürzt werden.

Die topografische Oberflächenbeschaffenheit (Mikrostruktur) und ihre osseointegrative Wirkung wurden bereits eingehend untersucht. Dabei zeigte eine raue Oberfläche von Titanimplantaten ($R_a > 1 \mu m$)^{26,33,34} eine grössere Zellausbreitung und eine schnellere und stabilere Knochenintegration gemessen am BIC und bessere Ergebnisse im Torque-

Test²⁸ als eine glatte Oberfläche mit einer durchschnittlichen Rauheit von R_a 0,1-1 μm ^{26,33,34}. Differenzierung der Zellen und Kalzifizierung des neuen Knochens ergaben bei rauer als auch glatter Oberfläche fast gleiche Ergebnisse²⁹, indem die Unterschiede gering und statistisch nicht signifikant sind³⁰. Wenig erforscht ist die Tatsache, dass die Veränderung der Mikrostruktur immer auch eine Veränderung der Nanostruktur, d.h. der chemischen und physischen Eigenschaften der Oberfläche nach sich zieht³⁴. Oberflächenveränderungen im Nanometerbereich spielen eine entscheidende Rolle in der Adsorption von Proteinen, der Adhäsion, Proliferation und Ausbreitung von Osteoblasten auf der Titanoberfläche. Folglich kann mit einer Veränderung vom Typ, Konformation und Anzahl der adsorbierten Proteine die Zellantwort wesentlich beeinflusst werden¹⁶.

Genau darin, in einer gezielten Veränderung im Nanometerbereich (1-100nm)^{35,36}, wird die Zukunft der Oberflächenbearbeitung gesehen. Der aktuellen Literatur zufolge wurden bereits erfolgreich Einzelkristallauflagerungen (discret crystalline deposition; DCD™) von Kalziumphosphat (CaP)-Nanopartikeln (Kristallgrösse 20-100nm) durchgeführt (3i Implant Innovations, Palm Beach Gardens, FL, USA)) sowie Fluorid-Ionen (z.B. OsseoSpeed Oberfläche (Astra Tech AB, Mölndal, Schweden)) (50-100nm) auf Implantatoberflächen aufgebracht und zeigten sich als äusserst förderlich auf die Bildung neuer Knochenmatrix im implantationsnahen Zeitraum und die Osteokonduktion⁵⁴. Die Folgen einer Veränderung der Nanostruktur auf die Mikrostruktur der Oberfläche wiederum sind noch nicht eindeutig bekannt und Bestandteil aktueller Untersuchungen. Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung wie steigende Sauerstoff oder Titaniumkonzentrationen (O:55 \pm 2at.%; Ti:26.5 \pm 0.9at.%) und reduzierte Kohlenstoffkonzentrationen (C:18.4 \pm 2.7 at.%) wie bei SLActive (ITI; Institute Straumann; Waldenburg, Switzerland), im Zusammenhang mit einer Veränderung der Hydrophilie der Oberfläche (gemessen im Benetzungswinkel), führen ebenfalls zu einer schnelleren und besseren Knochenintegration gemessen im BIC⁵⁵ und höheren Werten an Alkaliner Phosphatase, Osteocalcin und VEGF im Tierversuch an der Maxilla von Minipigs^{56,57}. VEGF ist ein wichtiges Signalmolekül, das sowohl in der Vaskulogenese als auch in der Angiogenese seine Wirkung entfaltet. Ein Zusammenhang zwischen Hydrophilie und einer osteogenetischen Wirkung ist bereits lange bekannt^{46,45,57} und kann wie folgt erklärt werden: für die Adhäsion der Zellen spielt die von der Oberfläche adsorbierte Proteinschicht eine entscheidende Rolle, denn nur diese –und nicht das Material an

sich- kommt mit den Zellen in Kontakt (Osseoinduktion). Folglich kann mit einer Veränderung von Typ, Konformation und Anzahl der adsorbierten Proteine die Zellantwort wesentlich beeinflusst werden¹⁶. Albumin gehört zu den sich am schnellsten anlagernden Proteinen, wird dann jedoch –so die Vermutung- durch die zelladhäsiven Proteine Fibronectin und Vitronectin ausgetauscht³⁷. Dabei führt eine hydrophobe Oberfläche insgesamt zu einer geringeren Anlagerung von Proteinen⁵⁸, aber zu einer stabileren Verbindung von Albumin¹⁷ und erschwert folglich die Replatzierung durch zelladhäsive Proteine³⁷. Hydrophile Oberflächen führen zu einer guten Anlagerung verschiedenster Proteine¹⁸. Weitere Studien belegen, dass eine zusätzliche Veränderung der Mikrostruktur der Oberfläche zu einem starken Anstieg der Hydrophilie führt⁴¹, sowie die Expression von Fibronectin- und Vitronectin-Integrinrezeptoren beeinflussen kann^{12,56}

Im Zusammenhang mit der Hydrophilie ist die Oberflächenenergie zu nennen³⁸. Die Veränderung der Oberflächenenergie von Metallen zeigte sich bereits als effektive Methode zur Förderung von Zelladhäsion und Proliferation^{16,39,40,43,44}. Hallab et al. vertreten sogar die Ansicht, mit einer Modifikation der Oberflächenenergie einen grösseren Effekt auf die Zellantwort auszuüben als mit einer Veränderung der Mikrostruktur⁴⁴. Titan zeichnet sich –wie alle Metalle- durch eine hohe Oberflächenenergie aus. Materialien hoher Oberflächenenergie lassen sich leicht durch Materialien mit geringer Oberflächenenergie z.B. Wasser und Blut bedecken (Benetzung). Nun wird ein Implantat, wenn es der Luft ausgesetzt wird, binnen kurzer Zeit mit Karbonaten kontaminiert, die gegen Hydroxylgruppen der Oxidschicht auf der Titanoberfläche ausgetauscht werden. Folglich sinken Hydrophilie⁴² und Oberflächenenergie.

Ziel wäre folglich eine Oberfläche mit hoher Mikrostruktur und unmittelbarem hydrophilen Charakter zu entwickeln.

1.3 PolyPhosphate

Die Hydrophilie einer Oberfläche lässt sich durch das Binden von funktionellen Gruppen an diese erhöhen. Dabei wurden *in vitro*-Studien mit Methyl-, Hydroxyl-, Carboxyl- und Aminogruppen durchgeführt, die allesamt zu einer verbesserten Zellanlagerung führten^{37,13}. Ebenfalls wurde der Effekt von Polyphosphorsäuren getestet^{59,60}. Phosphate sind Salze und organische Verbindungen der Phosphorsäure mit der allgemeinen Strukturformel $C-PO(OR)_2$ (R=alkyl, aryl). Phosphate gelten als sehr hygroskopisch und gut löslich in Wasser, besitzen folglich eine hohe

Oberflächenenergie. Sie bilden sowohl eine feste Verbindung zu Titaniumoxid^{61,62} als auch –aufgrund ihrer starken Affinität zu Calcium– eine feste Verbindung zu Hydroxyapatit^{63,64}. Dabei wirken die Phosphatgruppen als Anker für die Titanoberfläche wie auch als biochemischer Vermittler zur Knochenoberfläche⁶⁵, während die Hydroxylgruppen zur Steigerung der Hydrophilie der Oberfläche führen. Mittels Elektronenenergieverlustspektroskopie (Electron Energy Loss Spectroscopy) konnte bewiesen werden, dass Phosphatmoleküle an freie Sauerstoffatome binden, indem sie eine mindestens zwei –bis vierfache kovalente Bindung zur Titanoberfläche ausbilden⁶⁶. Als Verankerung von zellkonduktiven Peptiden auf der Implantatoberfläche wurde diese Eigenschaft bereits erfolgreich eingesetzt^{67,68}. In-Vitro Tests mit Osteoblasten-Zell-Linien (CRP10/30) ergaben sowohl eine beschleunigte Zellanlagerung als auch Zellproliferation^{59,62,69}. Zusätzlich konnte eine vermehrte Typ-1-Kollagen Gen Expression festgestellt werden^{59,69}. Typ-1-Kollagen wird von Osteoblasten produziert und gilt als Marker für die Frühphase der Osteoblastendifferenzierung. Nicht in allen Studien dagegen konnte die vermehrte mRNA Expression von Alkalischer Phosphatase⁶⁹ und Osteokalzin⁵⁹ nachgewiesen werden, was ein Hinweis darauf wäre, dass PolyPhosphate keinen Einfluss auf die Zelldifferenzierung ausüben. Die Untersuchung einer anderen Arbeitsgruppe dagegen ergab eine erhöhte Expression von Osteopontin, Osteocalcin und Alkalischer Phosphatase⁷⁰.

PolyPhosphate gelten als stabil gegenüber enzymatischen und chemischen Einflüssen, was Anlass zur Vermutung gibt, dass die Moleküle keinem natürlichen Abbau unterworfen sind, sondern ein Leben lang auf der Oberfläche aktiv bleiben.

Bereits durchgeführte *in vivo*-Studien am Femur von Kaninchen mit Phosphonat behandelten Implantaten lieferten nach 2, 4, 8 und 16 Wochen mehr neue Knochenbildung in der histomorphometrischen Analyse und höhere Werte im Ausziehversuch als die mit Hydroxyapatit beschichtete Kontrollgruppe⁷¹.

Diese erfolgsversprechenden Eigenschaften lassen vermuten, dass SurfLink® als Hybridtechnologie sowohl die Vorteile traditioneller Oberflächenmaterialien und -eigenschaften nutzt wie auch selbst zu einer direkten Aktivierung des Knochenwachstums führt oder als Vermittler zwischen diesen dient.

1.4. Ziel der Studie

Im folgenden Versuch soll der Einfluss einer Oberflächenmodifizierung eines Titanimplantates mit PolyPhosphaten auf die nachfolgende Osseointegration nach 2, 8

und 52 Wochen analysiert werden. Dabei wurden verschiedene experimentelle Gruppen, die entweder eine mikrorauhe nasse (SurfLink®Wet) versus einer trockenen (SurfLink®Dry) und eine glatte nasse (SurfLink®Wet) versus einer trockenen (SurfLink®Dry) Oberfläche aufweisen, miteinander verglichen. Als Kontrollgruppen fungierten die unbehandelten rauen bzw. glatten Oberflächen des gleichen Implantattyps.

2 Material und Methoden

2.1 Aufbau der Studie

Für den experimentellen Versuch wurden 24 adulte, weibliche Schafe in 3 Gruppen zu je 8 Tieren aufgeteilt. Jedem Schaf wurden beidseits in den cranialen Teil des Darmbeins links (n=9) und rechts (n=9) insgesamt 18 Zahnimplantate (Abb. 10) aus Titan der Firma Thommen Medical AG, Waldenburg, Schweiz implantiert (Total n=432). Die Schlachttermine lagen bei 2, 8 und 52 Wochen post OP.

2.2 Tierversuch

Dieser Hauptversuch wurde vom kantonalen Veterinäramt Zürich mit der Bewilligungsnummer 62/2008 genehmigt. Die Studie ist die Fortsetzung eines Pilotprojektes mit der Bewilligungsnummer 26/2006. Im Vorversuch wurden die Implantate bereits erfolgreich auf ihre Gewebeverträglichkeit getestet. Die Tierversuche wurden nach den gesetzlichen Bestimmungen des schweizerischen Tierschutzgesetzes durchgeführt.

2.3 Implantate und Implantatherstellung

Bei den verwendeten Test- und Kontrollimplantaten handelt es sich um schraubenförmige, selbstschneidende Zahnimplantate mit der Bezeichnung SPI®Element der Firma Thommen Medical AG, Waldenburg, Schweiz. Das Material des Implantatkörpers besteht aus Titan Grad 4. Die Länge beträgt 8mm mit einem Innendurchmesser von 2,8mm einem Aussendurchmesser von 3,5mm, einer Gewindesteigung von 1,0mm und einer Gewindetiefe von 0,35mm. Die zugehörige Einheitschraube besteht ebenfalls aus Titan und ist über einen internen Sechskant mit der Schraube verbunden. Die Oberfläche der mikrorauen Implantate (n=216) ist säuregeätzt und sandgestrahlt⁷² mit einem durchschnittlichen R_a -Wert von $2,93 \pm 0,46 \mu\text{m}$, die der unbehandelten Implantate (n=216) ist maschinert. Die Testimplantate wurden mit der Oberflächenbehandlung SurfLink® der Firma Nano Bridging Molecules SA (NBM), Gland, Schweiz modifiziert. SurfLink® liegt in

flüssiger Form vor und ist eine neue Art der chemischen Oberflächenbehandlung, die – laut Hersteller- zu einer festen Verankerung von Multiphosphonatmolekülen auf die Implantatoberfläche führt. Ihre starke Affinität zur Oberfläche des Implantates wird ausgenutzt, um die Moleküle von SurfLink® in einem letzten kostengünstigen Herstellungsschritt durch eine chemische Reaktion an die Oxidschicht der Oberfläche zu binden. Es entsteht eine Moleküllschicht von ca. 1nm, die sich als äusserst stabil gegenüber chemischen und enzymatischen Einflüssen erweist. Die Implantate werden danach entweder unter Vakuum getrocknet (SurfLink®Dry), was zur Bildung eines Monolayers von PolyPhosphaten auf der Implantatoberfläche führt oder in flüssiger Lösung konserviert, was zur Bildung eines Polylayers von Phosphaten führt (SurfLink®Wet).

Dies ergibt eine Einteilung der Implantate in 6 Gruppen à 24 Implantaten. Aus jeder Gruppe wurden 12 der Implantate für die histologische Auswertung und 12 für einen Removal-Torque-Test verwendet.

Tab. 2.1 Gruppenverteilung

Gruppe		Rau			Maschiniert (Glatt)			Total
		2 Wo	8 Wo	52 Wo	2 Wo	8 Wo	52 Wo	
SurfLink®Wet	Histologie	12	12	12	12	12	12	72
	Torque	12	12	12	12	12	12	72
SurfLink®Dry	Histologie	12	12	12	12	12	12	72
	Torque	12	12	12	12	12	12	72
Kontrolle	Histologie	12	12	12	12	12	12	72
	Torque	12	12	12	12	12	12	72
Total		72	72	72	72	72	72	432

Tab.2.2 Gruppenverteilung

Gruppe 1	SurfLink®Dry rau
Gruppe 2	SurfLink®Wet rau
Gruppe 3	SurfLink®Dry glatt
Gruppe 4	Kontrolle rau
Gruppe 5	SurfLink®Wet glatt
Gruppe 6	Kontrolle glatt

Die Anzahl der im Gesamten verwendeten Implantate beträgt 432. Die unterschiedlichen Gruppen wurden nach einem Implantationsschema gleichmässig auf die verschiedenen Positionen (1-9) der Beckenschaufel und Schafe verteilt.

2.4 Tiere

Bei den Versuchstieren handelt es sich um adulte, weibliche Schafe der Rasse Weisses Alpenschaf und Schwarzköpfiges Bergschaf mit einem durchschnittlichen Alter von 2,8 (2-5) Jahren und einem durchschnittlichem Gewicht von 79,0kg (68-100kg).

Beim Ankauf der Tiere wurden diese einer ausführlichen Untersuchung unterzogen. Es wurde Wert auf Klauen- und Eutergesundheit sowie einen guten Ernährungszustand gelegt. Mittels rektaler und transabdominaler Ultrasonographie (ESAOTE Pie Medical, Köln, Deutschland) wurde auf Trächtigkeit untersucht und mittels eines Vacutainer-Systems (Bellivier Industrial Estate, Plymouth, Grossbritannien) eine Blutprobe entnommen, die im virologischen Institut des Tierspitals Bern auf Maedi-Visna Antikörper getestet wurde. Die Schafe wurden gegen Pasteurellen und Clostridien mit Ovilis®Heptavac P ad us.vet. (2ml/Tier s.c, Veterinaria AG Zürich, Schweiz) geimpft. Eine Behandlung gegen Endo- und Ektoparasiten erfolgte mit Doramectin (Dectomax®, 0,2 mg/7kg s.c, Pfizer AG, Zürich). Wurden die Tiere als gesund beurteilt, wurde ihnen eine bestandseigene Ohrmarke eingezogen und sie wurden in die Versuchstierherde aufgenommen.

Die Herde wurde auf einem Hof mit täglichem Weidegang gehalten und unterlag der wöchentlichen gesundheitlichen Kontrolle von Tierärzten. Alle sechs Wochen wurde eine gründliche Klauenpflege vorgenommen. Jeweils im Frühling und Herbst wurde die Herde von einem Schafscherer geschoren.

2.5 Operation

2.5.1 Präoperative Versorgung

Zwei Wochen vor dem geplanten OP-Termin wurden die Schafe zur Eingewöhnung ins Tierspital Zürich gebracht. Dort wurden sie in Gruppenboxen mit maximal 6 Tieren gehalten und unterlagen der ständigen Beobachtung von Tierärzten. Zwei Tage vor der OP wurde nochmals eine Blutprobe entnommen und diese chemisch und hämatologisch untersucht, um das Operationsrisiko zu minimieren. Um eine Trächtigkeit sicher ausschliessen zu können, wurde dies nochmals per Ultraschall kontrolliert. Danach wurde das Tier grossflächig im Beckenbereich vom distalen Femur bis zu den cranialen Lendenwirbeln geschoren. Ebenfalls wurde der Halsbereich für das Legen eines Verweilkatheters geschoren. Das Gewicht der Tiere wurde mittels einer Viehwaage ermittelt.

24 Stunden vor dem Eingriff wurde den Tieren das Futter entzogen bei weiterhin freiem Zugang zu Wasser.

2.5.2 Chirurgischer Eingriff

Nach auskultatorischer Untersuchung von Herz und Lunge durch einen Anästhesisten erfolgte die sedative und analgetische Prämedikation des Tieres in der Box mit 0,1mg/kg Xylazin i.m. (Rompun® 2%, Provet AG, Lyssach, Schweiz) und 0,01 mg/kg Buprenorphin i.m. (Temgesic®, Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz). Nach ca 30 Minuten wurde das Schaf in den OP-Saal geführt. Dort wurde ihm unter sterilen Bedingungen ein Verweilkatheter (Vygonüle S® G14, vygon GmbH; Aachen, Deutschland) in die Vena jugularis gelegt.

Es folgte eine antibiotische Versorgung mit 30000 I.U./kg Benzylpenicillin i.v. (Procain-Penicillin Streuli ad us. vet. G.Streuli&Co AG; Uznach, Schweiz) und 6mg/kg Gentamicin i.v. (Vetagent® ad us. vet., Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) und eine antiphlogistische und analgetische Versorgung mit 4mg/kg Carprofen (Rimadyl®; Pfizer, Vertrieb Dr. Gräub AG, Bern, Schweiz). Eine Tetanusimpfung wurde prophylaktisch mit 3000 I.E./Tier Tetanusserum s.c. (Intervet ad us. vet. Vertrieb Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) durchgeführt

Die Einleitung der Anästhesie erfolgte mit 2mg/kg Ketamin i.v. (Narketan 10®, Vetoquinol AG, Belp-Bern, Schweiz), 0,1mg/kg Diazepam i.v. (Valium®, Roche Pharma AG, Rheinach, Schweiz) und 2-4mg/kg Propofol i.v. (Propofol® 1% Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz). Nach der endotrachealen Intubation des Tieres wurde dieses in sternaler Lage mit einem leicht nach lateral abgekippten und caudal erhöhtem Becken sowie seitlich herunterhängender Gliedmasse auf den OP-Tisch gelagert und an das Anästhesiegerät angeschlossen (Abb.9). Die weitere Narkose wurde mit 1,5-2 % Isofloran per inhalationem und 0,1 mg/kg Propofol i.v. (Propofol® 1% Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) aufrechterhalten. Da es sich um einen sehr schmerzhaften Eingriff im Beckenbereich handelt, wurde nach antiseptischer Vorbereitung zusätzlich eine Epiduralanästhesie zwischen dem letzten Lendenwirbel und dem Kreuzbein mit 0,1 mg/kg Morphinhydrochlorid (Morphin-HCL Sintetica) gesetzt.

Mithilfe eines Pulsoxymeters, eines Kapnographen, eines invasiven arteriellen Blutdruckmessers in Form eines Ohrkatheters, einer oesophagialen Temperatursonde und eines EKGs wurde die Anästhesie während der gesamten Operation von einem Anästhesisten überwacht und dokumentiert.

Das Operationsfeld wurde standardmässig aseptisch vorbereitet und steril abgedeckt.

Der Hautschnitt erfolgte dorsal der Crista iliaca ca. 3cm nach cranial und 10cm nach kaudal parallel der Längsachse des Ileum mit einem Skalpell. Die fascia pelvina wurde durchschnitten und stumpf zwischen den Muskelbäuchen des Musculus tensor fasciae latae und Musculus gluteus medius in die Tiefe präpariert. Die Ursprungsfasern des Musculus gluteus medius, des Musculus gluteus profundus und des Musculus tensor fasciae latae wurden von der Crista iliaca abgetrennt. Die Linea glutea wurde mithilfe eines Periostschabers vom Weichteilgewebe inklusive Periost befreit. Die entstandene Wundhöhle wurde mit einem Retraktor nach Finocchetto gespreizt und die modifizierte, biegsame Bohrschablone auf die Linea glutea (5 Löcher ventral der Linea glutea und 4 Löcher dorsal der Linea glutea) angelegt (Abb. 11). Die Implantatlöcher wurden mit dem VECTOdrill-Bohrer (Durchmesser 2mm) bis zu einer Tiefe von 8mm vorgebohrt und anschliessend mit dem VECTOdrill-Bohrer (Durchmesser 2,8mm) nachgebohrt. Um den Knochen vor Überhitzung zu schützen erfolgte dabei jeweils eine Kühlung mit isotonischer Kochsalzlösung. Das Eindrehen der Implantate erfolgte per Hand mittels passendem MONO-Eindreheinstrument und einer MONO-Drehmomentratsche (Thommen Medical AG, Waldenburg, Schweiz) mit einer Kraft von durchschnittlich 45 Ncm (Abb. 12). Auf jedes Implantat wurde im Anschluss eine Einheitschraube gedreht und das Ergebnis photographisch festgehalten (Abb. 13). Die Glutealmuskulatur wurde repositioniert und deren Sehnen an der Crista iliaca mittels eines resorbierbaren Fadens (Polyglactin; Vicryl 2-0, Johnson&Johnson Int., Brüssel, Belgien) befestigt. Es folgte die Adaptation der Fascia pelvina und der Subcutis mittels einer fortlaufenden Naht und einem resorbierbaren Faden (Polyglactin; Vicryl 2-0; Johnson&Johnson Int., Brüssel, Belgien). Der Hautverschluss wurde mittels Drahtklammern vorgenommen und die Wunde mit einer Gaze abgedeckt, die ebenfalls mit Drahtklammern an der Haut fixiert wurde. Das Schaf wurde über ventral gedreht und derselbe Eingriff auf der anderen Seite analog durchgeführt.

Den Tieren wurde eine versuchseneigene Ohrmarke eingezogen und ein Mikrochip (DATAMARS SA, RF-Identification Technology, Bedano-Lugano, Schweiz) zur eindeutigen Identifikation in die linke Halsseite gesetzt.

2.5.3 Postoperative Versorgung

Zum Aufwachen wurde das Schaf in eine ruhige Box verbracht und solange von Tierärzten überwacht, bis es sich in einem wachen Zustand befand. Dem Tier wurde sofort Futter und Wasser zur freien Verfügung angeboten. Die postoperative analgetische Versorgung fand am Tag der OP im vierstündigen Abstand viermal mittels

0,01 mg/kg Buprenorphin i.m. (Temgesic®, Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz) statt. Über weitere drei Tage wurden alle 12 Stunden 30000 I.U./kg Benzylpenicillin i.v. (Procain-Penicillin Streuli ad us. vet. G.Streuli&Co AG; Uznach, Switzerland) und alle 24 Stunden 6mg/kg Gentamicin i.v. (Vetagent® ad us. vet., Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) und 4mg/kg Carprofen (Rimadyl®; Pfizer, Vertrieb Dr. Gräub AG, Bern, Schweiz) in den intravenösen Katheter injiziert und das Allgemeinbefinden sowie die Wunde der Tiere täglich von Tierärzten kontrolliert. Nach drei Tagen post operationem wurde die wundabdeckende Gaze entfernt und nach 10 Tagen die Staples gezogen. Bei ungestörtem Verlauf und guter Erholung wurden die Schafe der 8- und 52-Wochen Gruppe nach 14 Tagen im Tierspital wieder auf den Hof verbracht, wo sie täglichen Weidegang hatten. Regelmässig unterlagen sie dort der gesundheitlichen Kontrolle eines Tierarztes. Währenddessen verblieben die Schafe der 2-Wochen Gruppe bis zur Schlachtung am Tierspital.

2.6 Fluoreszenzmarkierung

Zur dynamischen Darstellung des neu gebildeten Knochens wurde den Tieren der 2-Wochen Gruppe drei Tage vor der Schlachtung subcutan eine Injektion mit Calceingrün (1ml/kg; Fluka AG, Buchs, Schweiz) verabreicht. Die Schafe der 8-Wochen Gruppe erhielten am Tag 11 post OP Calceingrün s.c, am Tag 28 post OP Xylenol-Orange s.c (1ml/kg; Fluka AG, Buchs, Schweiz) und drei Tage vor der Schlachtung Oxytetracyclin s.c. (1ml/4kg; Fluka AG, Buchs, Schweiz). Die Einjahrestiere erhielten Calceingrün 10 Monate post OP, Xylenol-Orange 11 Monate post OP und Oxytetracyclin 3 Tage vor der Schlachtung.

2.7 Gewinnung und Aufbereitung der Proben

Zur Schlachtung wurden die Schafe in die dem Tierspital eigene Schlachthalle transportiert. Nach Betäubung durch einen Bolzenschuss in den Hinterkopf wurden die Tiere entblutet, enthäutet und ausgenommen. Die Beckenknochen wurden vom Tier gelöst und von der Muskulatur freipräpariert. Nach adspektorischer und palpatorischer Untersuchung wurde der Knochen mit den Implantaten photographisch dokumentiert (Abb. 14). Zusätzlich wurden Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen von den Implantaten im Knochen angefertigt (Faxitron X-Ray System, Hewlett&Packard, Kodak X-OMAT MA Film, Kodak Frankreich) (Abb. 17/18). Mithilfe einer Bandsäge (Stryker® Instruments, Michigan, USA) wurde der Beckenknochen in ca 1,5 x 1,5 cm grosse Würfel zersägt, die je ein Implantat enthielten (Abb. 15/16). Um

Verwechslungen vorzubeugen, wurden die für die Histologie bestimmten Proben (9 pro Tier) sofort in beschriftete Gläser mit 40% Alkohol sortiert und die für die Torque-Test bestimmten Proben in mit steriler Kochsalzlösung befeuchtete Gaze gewickelt, in beschriftete Plastiktüten luftdicht verpackt, gekühlt und innerhalb von 36 Stunden ins ARTORG-Center, Institut für Chirurgische Technologien und Biomechanik, nach Bern gebracht. Dort wurden „Removal Torque Tests“ durchgeführt, um das zum Lösen des Implantates vom Knochen benötigte Drehmoment zu bestimmen.

Die für die Histologie bestimmten Proben wurden in aufsteigender Alkoholreihe (40%-100%) dehydriert. In 70% igem Alkohol wurden die Proben nochmals nach Bern ins ARTORG-Center gebracht um dort den Knochen mit Hilfe einer speziell angefertigten Apparatur und einer Bandsäge (Stryker® Instruments, Michigan, USA) in der Achse zum Implantat zu schneiden, die später ein Längsschnitt durch das Implantat erlauben sollte. Nach Beendigung der Alkoholreihe wurden die Proben für vier Tage in Xylol gelegt und unter Vakuum gesetzt um den Proben Restluft zu entziehen. Daraufhin wurden die Proben mit Methylmethacryatlösung (MMA) durchtränkt, nochmals unter Vakuum gesetzt und nach sieben Tagen in Formen eingebettet. Die parallel zur Implantatachse geschnittene Knochenfläche kam dabei unten zu liegen. Nach Aushärtung des MMA wurden die Probenblöcke mit einer Innenlochsäge (Leica®SP1600, Leica Instruments GmbH, Deutschland) geschnitten. Mit dem ersten Schnitt wurde die Blockkappe entfernt, mit zwei weiteren Schnitten wurden ein Dickschnitt (400-500µm) und ein Fluoreszenzschnitt (300-400µm) parallel zur Längsachse des Implantates angefertigt. Von den Schnitten wurde vor der Färbung eine Mikroradiographie (Faxitron X-Ray System, Hewlett&Packard, Kodak X-OMAT MA Film, Kodak Frankreich) angefertigt (Abb.31). Dies ermöglichte die Beurteilung der Kalzifizierung des neugebildeten Knochens. Die Dickschnitte wurden auf einen rechteckigen Objektträger aus opalem Acrylglas geklebt (Perspex GS Acrylglas Opal 1013, Wachendorf AG, Basel, Schweiz, Cemenit®, CA 12, Merz+beuteli AG Niederwangen, Schweiz) mithilfe einer Schleifmaschine (Struers®Planopol-V,Merck) auf eine Dicke von 30-40µm geschliffen und mit Toluidinblau oberflächengefärbt. Die Fluoreszenzschnitte wurden mithilfe eines MMA-basierten Eindeckmediums auf rechteckige Glasobjektträger aufgeklebt und während ihrer ganzen Aufbereitung mittels Aluminiumfolie vor Lichteinwirkung geschützt.

Zur Auswertung der Dickschnitte wurden diese mittels eines Makroskops (Leica® M420, Leicamicrosystems, Glattbrugg, Schweiz) mit aufgesetzter Digitalkamera

(Leica® DFC320) je Schnitt viermal in den Computer eingelesen. Die Übersichtsaufnahme erfolgte in einer Vergrößerung von 0,5 x 10, die Aufnahmen der linken und rechten Gewindegänge in einer Vergrößerung von 0,5 x 25, und die Aufnahme der Implantatspitze in einer Vergrößerung von 0,5 x 20 (Abb. 27-30).

2.8 Histologie

Die Auswertung des „bone to implant contact“ (BIC) erfolgte semiquantitativ. Die durchschnittliche auswertbare Implantatlänge betrug drei Schraubenwindungen pro Seite. Die Auswertung erfolgte bei jedem Implantat auf zweierlei Weise. Anfangs wurden drei Windungen auf jeder Seite des Implantates unabhängig der Knochenqualität ausgewertet (Abb. 34). Dies ergab einen totalen BIC links und einen totalen BIC rechts. Anschliessend wurde das Implantat in sechs Sektoren eingeteilt (Abb. 32/33). Ein Sektor bestand aus einer Implantatwindung gemessen von Windungsspitze zu Windungsspitze. Sektoren 1-3 lagen auf der vom Implantathals liegenden rechten Seite des Implantates, Sektoren 4-6 auf der linken Seite. Sektoren 1 und 6 entsprach der obersten im Kortex auswertbaren Windung, während die Sektoren 2-5 denen der Implantatspitze am nächsten gelegenen Sektoren in der Spongiosa entsprachen. Dies ergab für jede Gruppe für jeden Sektor einen Mittelwert. Zusätzlich wurde ein Mittelwert für den spongiösen BIC ermittelt, bestehend aus den Sektoren 2-5 und ein Mittelwert für den kortikalen BIC, bestehend aus den Sektoren 1 und 6. Als Messhilfe diente eine Schablone. Der jeweilige BIC wurde in Fünferschritten prozentual festgehalten. Konnte ein Sektor aufgrund fehlender kortikaler oder spongiöser Knochenqualität nicht ausgewertet werden, wurde er als nicht auwertbar gekennzeichnet und floss nicht in die Ermittlung des Mittelwertes ein. Die Spitze wurde bei jedem Implantat über eine Länge von 4mm ausgewertet.

2.9 Histomorphometrie

Um das Verhältnis von altem zu neuem Knochen im implantatnahem sowie im implantatfernem Bereich (surrounding) zu ermitteln, wurden die in den Computer eingezogenen Dickschnitte mithilfe einer bildbearbeitenden Software (Adobe Photoshop Elements 3®) weiter bearbeitet. Dazu wurden auf beiden Seiten des Implantates je ein standardisierter, gleich grosser (3,1 x 0,4 mm) implantatnaher und diesem direkt anliegender implantatferner Sektor festgelegt. Der implantatnahe Bereich umfasste jeweils 3 Gewindegänge, davon lagen - wenn möglich - zwei in der Spongiosa

und einer im Kortex (Abb. 34). Die verschiedenen Gewebe wurden folgendermassen angefärbt:

- Alte Knochenmatrix: cyanblau
- Neue Knochenmatrix: waldgrün
- Implantat: beige
- Knochenmark: pink
- Hintergrund: schwarz

Mit Hilfe des Programms Leica®QWin konnte die unterschiedlichen Gewebearten prozentual errechnet werden (Tab. D1/D2)

2.10 Fluoreszenz

Die Fluoreszenzschnitte wurden mittels eines Fluoreszenzmikroskops (Leica AF6000 DM6000 B TL(BF+)) in den Computer eingezogen. Mit einer 12,5 fachen Vergrösserung wurden von jedem Implantat zwei Aufnahmen (Implantatspitze und Implantatkopf) angefertigt. Die Calceingrün-Färbung (Filter L5) wurde als Mass für regenerative Prozesse der zweiten, postoperativen Woche bei der 2 und 8 Wochen Gruppe gewertet. Xylenolorange (Filter N3) stand für die Knochenregeneration nach 4 Wochen und Oxytetracyclin (Filter D) nach 8 Wochen post OP. Bei den Tieren der 52 Wochen Gruppe wurden die Zeiträume 10, 11 und 12 Monate fluochromisch markiert (Abb. 21-26).

2.11 Removal Torque Test

Die Knochenproben wurden in „Dental Plaster“ (GC Fujirock®EP, GC Europe, Leuven, Belgium) in ca 7 x 3 x 2 cm grosse Formen eingebettet (Abb. 20). Nach Aushärten des Zements wurde das Abutment vom Implantat entfernt und das Ausdrehinstrument auf dem Implantatkopf montiert. Das Ausdrehinstrument wurde mit einer am Flansch einer servohydraulischen Testmaschine (MTS Mini Bionix 858; MTS Systems Corporation, Eden Prairie, USA) befestigten Halterung verbunden, welches eine freie Verschiebung in axialer Richtung gewährte (Abb.19). Zur Befestigung der Probe wurde das gesamte Zementkonstrukt in eine fest montierte Aluminiumform abgesenkt und dort mit einer bei 60 Grad flüssigen Legierung (Ostalloy 117; Metallum AG Pratteln, Schweiz) fixiert. Durch dieses Verfahren konnte gewährleistet werden, dass das Ausdrehinstrument in der Achse des Implantates lag und während der Messung die Ergebnisse nicht durch Scherkräfte verfälscht werden. Nach Aushärtung der Metalllegierung und einer Proben temperatur von 27-29 Grad Celsius wurde der

Versuch gestartet. Die Implantate wurden bis zu einem Winkel von ca 10 Grad gedreht und das Drehmoment in Ncm aufgenommen. Mit Hilfe eines Computerprogramms (MATLAB Version 6.5) wurden die Daten gefiltert, mit Excel bearbeitet und das Ausdrehmoment in Nmm, sowie die Steifigkeit in Nmm/° bestimmt.

2.12 Statistik

Die Ergebnisse wurden mittels des statistischen Programms SPSS (Version 17.0 für MacIntosh, Chicago, Illinois) auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft. Die Gesamtunterschiede wurden anhand einer Faktoriellen Varianzanalyse (ANOVA), die individuellen mit Posthoc Tests nach Bonferroni ermittelt. Korrelationen wurden mit dem Korrelations-Koeffizienten nach Phearson errechnet. Ein p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant für die histologische und histomorphometrische Auswertung, sowie ein p-Wert von < 0.001 für die biomechanische Auswertung angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Operation und postoperative Phase

Alle 24 Tiere konnten termingerecht operiert werden und überstanden die Operation ohne Komplikationen. Ein Schaf (3412) wurde bereits während der OP aufgrund hochgradiger gelber Verfärbung des Knochen- und Weichteilgewebes aus dem Versuch genommen. Ein Ersatzschaf wurde am darauffolgenden Tag nachoperiert. Aufgrund eines Bruchs der Bohrschablone bei Schaf 3410 wurden die Löcher bei diesem Schaf beidseits frei Hand gebohrt. Bei Schaf 3418 verrutschte die Bohrschablone auf der rechten Seite an Position 6 und 8. Diese Löcher wurden nochmals an korrekter Stelle gebohrt. Schaf 3420 Position 9 rechts und Schaf 3407 Position 5 rechts erhielten ebenfalls ein zusätzliches Bohrloch aufgrund falscher Positionierung der Schablone.

Alle Implantate liessen sich leicht in den Beckenknochen eindrehen. Dabei wurde beobachtet, dass sich die Implantate mit rauer Oberfläche geringgggradig schwerer in den Knochen einbringen liessen.

Die Aufwachphase verlief ohne Probleme und die Steh- und Gehfähigkeit der Schafe war bereits ein paar Stunden post OP wieder vollständig gegeben. Schaf 3426 zeigte nach der OP eine geringgradige Steifigkeit der Hintergliedmassen und wurde zur Bewegungseinschränkung in eine Einzelbox gestellt und 2 Tage länger mit 4mg/kg Carprofen (Rimadyl®; Pfizer, Vertrieb Dr. Gräub AG, Bern, Schweiz) einmal täglich behandelt. Die Hautwunden verheilten komplikationslos. Schaf 3406 entwickelte ca. 3 Wochen post OP an der Hautnaht des linken Beckens einen faustgrossen Abszess und

wurde zur Behandlung ins Tierspital gebracht. Per Röntgenbild wurde eine Beteiligung des Knochens ausgeschlossen. Der Abszess heilte ohne Komplikationen ab.

3.2 Makroskopische und radiologische Auswertung

Direkt nach der Schlachtung und Präparation der Beckenknochen wurden diese makroskopisch inspiziert. Alle Schafe der 2-Wochen Gruppe wiesen grossflächige submuskuläre periimplantäre Hämatome auf. Um die Implantate der 8-Wochen Gruppe hatte sich bereits eine derbe Schicht an Ersatzkortikalis gebildet. 25% der Implantate der 52-Wochen Gruppe war bereits mit Kortikalis überwachsen. Dies konnte bei allen Schafen dieser Gruppe, vermehrt jedoch bei Schaf 3405, 3408 und 3410 beobachtet werden. Zu 71% waren dabei die Positionen 1-4 betroffen, zu 15% die Positionen 5 und 6 und zu 14% die Positionen 7-9. 43% der mit Knochen überwachsenen Implantate waren dabei komplett von Knochen bedeckt. Bei keinem Schaf wurden Anzeichen eines entzündlichen Geschehens nachgewiesen.

Nicht alle Implantate der 2-Wochen Gruppe sassen bis zur Implantat-Schulter im Knochen. 28% der Implantate schaute geringgradig ($<0,5\text{mm}$), 34% mittelgradig ($0,5\text{--}1\text{mm}$) und 7% hochgradig (1mm) aus dem Knochen heraus. Dabei waren zu $\frac{2}{3}$ die Positionen 1-4 betroffen.

Ein Implantat (SurfLink®Dry glatt) der 52-Wochen Gruppe (Schaf 3410 Position 9 rechtes Becken) hatte sich komplett aus dem Knochen gelöst und lag in einer fibrösen Kapsel dem Knochen auf. Ein weiteres Implantat (Kontrolle glatt) des gleichen Schafes (Position 8 rechtes Becken) hatte sich zu dreiviertel aus dem Knochen gedreht.

13 Implantate wurden während des Sägevorgangs in einzelne Blöcke mit der Bandsäge seitlich etwas angesägt. In diesen Fällen wurde sofort die Schnittführung geändert. Von diesen Implantaten gingen 10 in den Ausdrehversuch und 3 in die Histologie.

Die Integrität der Implantate wurde per Röntgenaufnahme beurteilt. Es konnten weder Frakturen noch periimplantäre lytische Prozesse festgestellt werden.

3.3 Mikroradiographische Auswertung

Alle Mikroradiographien zeigten Übereinstimmung in der Darstellung röntgendichter Knochenstrukturen mit den mit Toluidinblau gefärbten Knochenstrukturen der histologischen Dickschnitte. Ausser einem kleinen Saum an Osteoid, das nach 2 Wochen bei den Gruppen mit rauer Implantatoberfläche zu sehen war, war die gesamte neue Knochenmatrix zu allen Zeitpunkten kalzifiziert.

Aufgrund dieser Übereinstimmung wurde auf eine gesonderte Evaluation verzichtet.

3.4 Histologische Auswertung der Dickschnitte

3.4.1 Qualitative Beurteilung der Dickschnitte

Alle Implantate wurden während des Sägevorgangs in der Achse des Implantates getroffen und ermöglichten eine gut standardisierte Auswertung. Aufgrund der unterschiedlichen Dicken der Kortices zwischen Position 1 und 9 konnte jedoch nicht bei allen Implantaten der BIC in 2 Sektoren Spongiosa und 1 Sektor Kortex ermittelt werden. Die Kortex nahm von Position 1 zu Position 9 an Dicke ab.

Alle Implantate waren zu jedem Zeitpunkt gut in den Knochen integriert. Die histologischen Ergebnisse bestätigten die mikroradiographischen Befunde und zeigten weder lytische noch entzündliche Prozesse. Neuer Knochen, in der Toluidinfärbung dunkelblau gefärbt, hatte sich um alle Implantate gebildet. Bei einigen Schnitten hatte sich der Knochen (vor allem im Bereich des Kortex) durch die Bearbeitungsvorgänge geringgradig vom Implantat abgehoben (Artefakt).

Nach 2 Wochen konnten in der periimplantären Umgebung, besonders im Bereich der Spitze der Schraube, Knochensplitter nachgewiesen werden. Von diesen ging ein starkes Remodelling aus, welches sich nach 8 Wochen zunehmend organisiert hatte. Viele Implantate wiesen ein minimal zu tiefes Bohrloch auf. Dies führte zu einer geringeren Knochenanlagerung im Bereich der Spitze des Implantates. In anderen Fällen kam es zu einer minimalen Achsenabweichung zwischen Implantatgeometrie und Bohrkanal bei der manuellen Insertionstechnik, was dazu führte, dass bei diesen Implantaten nach 2 Wochen der Kortex nicht immer am Implantat anlag und zu einem geringeren BIC führte. Gleiches galt für die Seite, die im leeren Bohrkanal lag. Da nach 8 Wochen sowohl die Kortex als auch die Spongiosa einer zunehmenden Remodellierung unterlag, war dies zu diesem Zeitpunkt von untergeordneter Bedeutung.

3.4.2 Beurteilung des BIC

Deutliche Unterschiede konnten bei der Evaluation des BIC zwischen den 6 Gruppen festgestellt werden. Die genauen Daten der semiquantitativen Auswertung des BIC können der Tabelle A1-6 entnommen werden. Die Mittelwerte und Standardabweichungen ergeben sich aus den Tabellen B1-2.

Die Evaluation des BIC rechts (TR) und des BIC links (TL), bestehend aus jeweils 3 Gewindegängen unabhängig der Knochenqualität, ergaben signifikante Unterschiede zwischen den rauen Implantaten (Gruppe 1, 2 und 4) und den glatten Implantaten (Gruppe 3, 5 und 6) zu allen drei Zeitpunkten. Die P-Werte können der Tabelle C3-4

entnommen werden. Die Unterschiede der rauen bzw. der glatten Implantate untereinander war statistisch nicht signifikant. Tendenziell konnte nach einem Zeitraum von 2 Wochen bei SurfLink®Dry auf rauer Oberfläche (2w TR: 82.5%, TL: 84.6%;) und bei SurfLink®Wet auf glatter Oberfläche (2w TR: 46.1%, TL: 47.5%) ein geringgradig höherer BIC ermittelt werden. In allen Gruppen fiel der BIC nach 8 Wochen ab (ausser Gruppe 2 TR, Gruppe 3 TL und Gruppe 6 TL) und stieg nach 52 Wochen bis über den 2-Wochen Wert hinaus (ausser Gruppe 1 TL und TR, Gruppe 3 TR und Gruppe 4, 5 und 6 TL).

Zusätzlich wurde der BIC abhängig der kortikalen bzw. spongiösen Knochenqualität ausgewertet. Im kortikalen Knochen gab es zu allen drei Zeitpunkten kaum signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. C4). Nach 2 Wochen konnte in allen Gruppen ein hoher BIC gemessen werden, der nach 8 Wochen sank und nach 52 Wochen wieder anstieg.

Im spongiösen Knochen ergab die Auswertung des BIC signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit rauer Oberfläche und denen mit glatter Oberfläche (Tab. C3). Sowohl nach 2, 8 und 52 Wochen lag der BIC der rauen Implantate signifikant höher als der der glatten Implantate (SurfLink®Dry rau 2w: 82.8%; 8w: 69.6%; 52w: 69.4%; SurfLink®Wet rau 2w: 76.3%, 8w: 72.6%, 52w: 69.0%; Kontrolle rau 2w 81.3%, 8w: 71.9%, 52w: 66.7% ; SurfLink®Dry glatt 2w: 26.0%; 8w: 24.7%; 52w: 49.4%; SurfLink®Wet glatt 2w: 36.6%, 8w: 30.7%, 52w: 47.3%; Kontrolle glatt 2w 36.0%, 8w: 23.6%, 52w: 51.4%). Die Unterschiede der rauen bzw. der glatten Implantate untereinander war statistisch nicht signifikant.

Sowohl im kortikalen wie auch im spongiösen Anteil konnte ein höherer BIC von SurfLink®Dry nach einem Zeitraum von 2 und 52 Wochen auf rauer Oberfläche und von SurfLink®Wet auf glatter Oberfläche ermittelt werden. Nach 8 Wochen schnitt SurfLink®Wet auf beiden Oberflächen im spongiösem Knochen (rau: 72.6%, glatt: 30.7%) besser ab als SurfLink®Dry (rau: 69.6%, glatt: 24.7%) und die Kontrollgruppe (rau: 71.9%, glatt: 23.6%). Nur nach 52 Wochen schnitt die Kontrollgruppe mit glatter Oberfläche mit 51.5% besser ab als SurfLink®.

Es wurde beobachtet, dass bei den rauen Implantaten nach 2 und 8 Wochen der ermittelte BIC im spongiösen Anteil höher lag als im kortikalen, während es nach 52 Wochen genau umgekehrt war. Bei den glatten Implantaten hingegen konnte nach 2 und 8 Wochen im kortikalen Anteil ein höherer BIC ermittelt werden. Nach 52 Wochen lag der spongiöse BIC höher als der kortikale.

In der Spongiosa lag der ermittelte BIC nach 2 Wochen bei den Implantaten mit rauer Oberfläche über dem Wert nach 52 Wochen, gefolgt von dem nach 8 Wochen gemessenen Wert. Auf glatter Oberfläche wurde der höchste BIC nach 52 Wochen evaluiert, gefolgt von dem 2 Wochen Wert und dem geringsten BIC nach 8 Wochen.

Die Beurteilung des BIC im Bereich der Spitze des Implantates ergab bei allen Implantaten mit glatter Oberfläche einen Anstieg von 2 zu 8 zu 52 Wochen. Sowohl SurfLink®Dry mit 37,3% wie auch SurfLink®Wet mit 36,7% erreichte einen höheren Wert als die entsprechende Kontrollgruppe mit 25,4%. Auf rauer Oberfläche wurde der höchste BIC nach 8 Wochen gemessen (SurfLink®Dry 72,1%; SurfLink®Wet 72,5% und Kontrolle 62,9%) mit abfallender Tendenz zu 52 Wochen hin.

3.5 Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte

Keine signifikanten Unterschiede konnten in der Evaluation der neuen Knochenmatrix im Implantatinterface wie im Implantatsurrounding festgestellt werden.

Nach 2 Wochen hatte sich in allen Gruppen im Interface des Implantates prozentual mehr neue Knochenmatrix gebildet als im Surrounding des Implantates. Am meisten neuer Knochen hatte sich dabei in Gruppe 4 (Kontrolle rau: 26,5%) und Gruppe 1 (SurfLink®Dry: 25,5%) gebildet, gefolgt von Gruppe 2 (SurfLink®Wet rau: 24,0%) und Gruppe 5 (SurfLink®Wet glatt: 24,0%), gefolgt von Gruppe 6 (Kontrolle glatt: 22,0%) und Gruppe 3 (SurfLink®Dry glatt: 20,0%). Im Surrounding dagegen bildete Gruppe 6 (Kontrolle glatt) mit 20,3%, gefolgt von Gruppe 5 (SurfLink®Wet glatt) mit 18,8%, Gruppe 1 (SurfLink®Dry rau) mit 17,9%, Gruppe 4 (Kontrolle rau) mit 17,4%, Gruppe 3 (SurfLink®Dry glatt) mit 15,9% und Gruppe 2 (SurfLink®Wet rau) mit 14,5% am meisten neue Knochenmatrix. Mit einer Differenz von 9,5% in der Gruppe 2, 9,1% in der Gruppe 1 und 7,6% in der Gruppe 4 zwischen der Bildung neuer Knochenformation im Interface und Surrounding unterschieden sich die drei Gruppen mit rauer Oberfläche deutlich von den Gruppen 5 mit einer Differenz von 5,2%, Gruppe 3 mit 4,1% und Gruppe 6 mit 2,3%.

Nach 8 Wochen verzeichneten alle Gruppen eine signifikante Abnahme von alter Knochenmatrix und Bindegewebe zugunsten neuer Knochenmatrix sowohl im implantatnahen (Interface) als auch im implantatfernen Bereich (Surrounding) (Tab. D1/2). Neue Knochenmatrix hatte sich in allen Gruppen Interface wie auch Surrounding verdoppelt bis verdreifacht. Auch hier hatte sich in den Gruppen 4 (Kontrolle, rau: 54,0%), 2 (SurfLink®Wet rau: 56,0%) und 1 (SurfLink®Dry rau: 57,1%) im Interface

geringgradig mehr neuer Knochen gebildet als in den Gruppen 3 (SurfLink®Dry, glatt: 52,0%), 5 (SurfLink®Wet, glatt: 46,9%) und 6 (Kontrolle glatt: 46,9%). Im Surrounding lagen Gruppe 4 (Kontrolle, rau: 44,9%), 2 (SurfLink®Wet, rau: 44,9%) und 5 (SurfLink®Wet, glatt: 42,0%) vor den Gruppen 1 (SurfLink®Dry rau: 41,2%), 6 (Kontrolle glatt: 38,2%) und 3 (SurfLink®Dry, glatt: 36,2%). Dabei lagen die Werte im Interface aller Gruppen immer höher als die Werte im Surrounding. Die grösste Differenz zwischen beiden ausgewerteten Kompartimenten verzeichnete dabei Gruppe 1 mit 15,9%, Gruppe 3 mit 15,8%, gefolgt von Gruppe 2 mit 11,1%, Gruppe 4 mit 9,1%, Gruppe 6 mit 8,7% und Gruppe 5 mit 4,9%.

Nach 52 Wochen war -abgesehen von normalem Knochenremodelling- keine neue Matrix im Interface, noch im Surrounding zu verzeichnen. Die Implantate aller Gruppen waren in einer beträchtlichen Schicht an Knochenmatrix integriert. Dabei hatte sich im Durchschnitt um die Implantate mit glatter Oberfläche mehr Knochenmatrix gebildet als um die Implantate mit rauher Oberfläche.

3.6 Auswertung der Fluoreszenzschnitte

Alle Fluoreszenzschnitte zeigten Übereinstimmung in der Darstellung hell leuchtender Knochenstrukturen (neuer Knochen) mit den mit Toluidinblau dunkelblau gefärbten Knochenstrukturen der histologischen Dickschnitte. Mit Hilfe der Fluoreszenzschnitte konnte nach 11 Tagen deutlich zwischen dem Implantat anliegendem altem (sogennantem Pressfit) und neuem Knochen (leuchtend hellgrün) differenziert werden. Nach 11 Tagen zeigte sich im spongiösen Teil des Knochens bereits in allen Gruppen ein beträchtlicher Anteil an neuer Knochenmatrix. Deutlich hatte sich diese im Interface des Implantates gebildet, während im kortikalen Knochen und im Periost zu diesem Zeitpunkt kaum Knochenremodelling feststellbar war. Dabei lag neue Matrix im Falle der Gruppe 1, 2 und 4 (raue Oberfläche) dem Implantat in Form eines dünnen Knochensaumes direkt an. Im Falle der Gruppe 3, 5 und 6 (glatte Oberfläche) bestand der dem Implantat direkt anliegende Knochen häufig aus alter Knochenmatrix. Knochensplitter im Bereich der Spitze und des Bohrkanals unterlagen einer starken Remodellierung und wurden ebenfalls deutlich angefärbt.

Erst nach 4 Wochen (neue Knochenmatrix hellrot) bzw. 8 Wochen (neue Knochenmatrix gelb) kam es zur Knochenneubildung im Kortex.

Nach 8 Wochen hatte sich eindrücklich in den Gruppen mit rauher Oberfläche um den dem Implantat grün anliegendem Saum (neue Knochenmatrix am Tag 11 post OP), ein roter Saum (neue Knochenmatrix am Tag 28 post OP) und eine dicke gelbe Schicht

(neue Knochenmatrix am Tag 53 post OP) gelegt. Auch die Implantate mit glatter Oberfläche waren gut integriert. Allerdings hatte sich in vielen Fällen der dem Implantat anliegende Knochen erst später als 4 Wochen post OP gebildet.

Nach 52 Wochen waren alle Gruppen sehr gut integriert. Im Interface sowie in der direkten Umgebung des Implantates bestand der Knochen aus alter Knochenmatrix mit einem dem physiologischen Knochenremodelling entsprechenden Anteil an neuer Knochenmatrix im kortikalen und spongiösen Knochen, sowie im Periost.

Da die Fluoreszenzschnitte die Ergebnisse sowohl der Auswertung des BIC als auch die Resultate der histomorphometrischen Auswertung bestätigten, wurde auf eine gesonderte Evaluation der Fluoreszenzschnitte verzichtet.

3.7 Auswertung des Removal Torque-Test

Mit Ausnahme der eingangs erwähnten Implantate konnten keine weiteren Anzeichen frühzeitigen Implantatverlusts festgestellt werden und alle Implantate konnten den Test planmässig durchlaufen.

Versiehtlicherweise wurde dabei bei allen Implantaten der Schafe 3403 und 3404 (18 Stück) sowie bei den Schafen 3405 R3, R8, L2, L3 und L4 und 3406 R5 statt einem Torque-Out Test ein Torque-In Test durchgeführt. Diese Werte lagen im Durchschnitt geringgradig höher als die Werte der Torque-Out Tests und flossen nicht in die Auswertung ein. Aufgrund stärkerer Krafteinwirkung auf das Ausdrehinstrument beim Torque-In-Test, brach das Instrument bei den Implantaten 3403 L3, 3404 L2, R1, R5, 3405 R8 und L4. Dies geschah vermutlich nach Erreichen des Implantatversagens. Bei Implantat 3409 R4 brach das Instrument jedoch schon bevor das maximale Drehmoment erreicht wurde. Implantat 3405 L3 und 3406 R2 führte zu einer plastischen Verformung des Ausdrehinstruments.

Es konnten deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sowohl nach 2, 8 und 52 Wochen festgestellt werden (Tab. E1).

Die Torque-Werte der drei Gruppen mit rauer Implantatoberfläche lagen nach 2, 8 und 52 Wochen signifikant ($p < 0,001$) vor den Gruppen mit glatter Oberfläche (Tab. F1). (SurfLink®Dry rau 2w: 452,3Nmm, 8w: 1055,6Nmm, 52w: 1286,9Nmm; SurfLink®Wet rau: 2w: 516,5Nmm, 8w: 920,4Nmm, 52w: 1246,4Nmm; Kontroll rau: 2w: 450,8Nmm, 8w: 1035,0Nmm, 52w: 1267,5Nmm; versus SurfLink®Dry glatt: 2w: 251,5Nmm, 8w: 283,3Nmm, 52w: 692,5Nmm; SurfLink®Wet glatt: 2w: 277,4Nmm, 8w: 290,5Nmm, 52w: 717,5Nmm und Kontroll Glatt: 2w: 274,4Nmm, 8w: 267,7Nmm, 52w: 758,2Nmm)

SurfLink®Wet erreichte dabei nach 2 Wochen auf rauer (516,5Nmm) wie auch auf glatter (277,4) Oberfläche einen geringgradig höheren Wert als SurfLink®Dry (rau: 452,3Nmm; glatt: 251,5Nmm) und die Kontrollgruppen (rau: 450,8Nmm; glatt: 274,4Nmm). Nach 8 und 52 Wochen lag auf rauer Oberfläche SurfLink®Dry (8w:1055,6Nmm; 52w: 1286,9Nmm) vor SurfLink®Wet (8w: 920,4Nmm; 52w: 1246,4Nmm) und der Kontrollgruppe (8w: 1035,0; 52w: 1267,5Nmm) und auf glatter Oberfläche SurfLink®Wet (8w: 290,5Nmm; 52w: 717,5Nmm) vor SurfLink®Dry (8w: 283,3Nmm; 52w: 692,5Nmm) und der Kontrollgruppe (8w: 267,7Nmm; 52w: 758,2Nmm).

Die Implantate der Gruppe 1, 2 und 4 (raue Oberfläche) zeigten dabei nach 2 Wochen einen klar definierten Bruchpunkt (Typ 1 Abb.7). Nach 8 Wochen war dieser meist klar definiert, in einigen Fällen konnte dieser anhand der Kurve nicht eindeutig identifiziert werden (Typ 2 Abb.7). Nach 52 Wochen zeigten alle Implantate eine Bruchkurve Typ 2. Die Implantate der Gruppe 3, 5 und 6 (glatte Oberfläche) zeichneten sich ebenfalls in allen Fällen und zu allen Zeitpunkten durch eine Bruchkurve Typ 2 aus.

Die Steifigkeit zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Tendenziell lag diese bei den Implantaten mit rauer Oberfläche zu allen drei Zeitpunkten immer höher als bei den Implantaten mit glatter Oberfläche. Nach zwei Wochen war der Unterschied zwischen rau und glatt gering, nach 8 Wochen deutlich und nach 52 Wochen wieder gering. Die Steifigkeit innerhalb aller rauen Implantate war nach 8 Wochen immer am höchsten, die Werte nach 2 und 52 Wochen unterschieden sich dabei kaum. Die Steifigkeit innerhalb der glatten Implantate zeigte ihr Maximum nach 2 Wochen, gefolgt von 8 und 52 Wochen (Tab. E1).

Ein nicht signifikanter Trend ($p=0,0656$) zu niedrigeren Torque-Werten von Position 1 zu Position 9 konnte beobachtet werden (Abb. 8). Ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,192$) lag zwischen linker und rechter Seite eines Schafes.

4 Diskussion

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt befinden sich ca 600 verschiedene Implantattypen und -designs mit jeweils spezifischer und unterschiedlicher Makro-, Mikro- und Nanostruktur von ca 146 verschiedenen Anbietern, die auf die unterschiedlichsten Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten sind, dank jahrzehntelanger Forschung und Optimierung bereits im Handel⁷³. Davon erreichen angeblich einige schon eine Erfolgsquote von bis zu 99%^{74,75}, während die durchschnittliche Erfolgsquote in der Literatur bei 95-98% angegeben wird. Trotz dieses hohen klinischen Erfolges und sehr

niedrigen Fehlerquoten in Form von Implantatversagen bei gesunden Patienten, erfordern gerade das immer älter werdende Patientenkontingent mit teilweise erhöhten individuellen Risikofaktoren und alters- und krankheitsbedingt vermindertem Knochenmetabolismus wie z.B. im Fall der Osteoporose, aber auch das gestiegene ästhetische und funktionelle Anspruchsdenken von Patienten und Zahnärzten eine stetig fortschreitende Verbesserung der Einheilungsgeschwindigkeit, der Stabilität und des nachhaltigen Langzeiterfolgs von Implantaten.

In dieser Studie wurde eine neue Art der chemischen Oberflächenbehandlung mit PolyPhosphatmolekülen (SurfLink® Nano Bridging Molecules SA, Gland, Schweiz) auf handelsübliche raue (sandgestrahlt und säuregeätzt) bzw. glatte (maschinierter) Zahnimplantate aus Titan der Firma Thommen Medical, Waldenburg, Schweiz aufgebracht und mit unbehandelten Implantaten mit dem gleichen Makrodesign sowie der gleichen Oberflächentopographie, verglichen. Ein Beckenmodell am Schaf diente als Versuchsmodell. Alle sechs Gruppen zeigten zu allen drei Zeitpunkten eine gute Biokompatibilität und Osseointegration. Den Ergebnissen zufolge scheint eine Oberflächenbehandlung mit SurfLink® einen entscheidenden positiven Effekt auf die Beschleunigung der Einheilprozesse im Frühstadium auszuüben und sich nach einem Zeitraum von 52 Wochen durch einen höheren Knochen-Implantat-Kontakt auszuzeichnen als die unbehandelten Kontrollgruppen. Die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant. Signifikanzen konnten im Vergleich der rauen mit den glatten Implantattypen unabhängig der chemischen Oberflächenbehandlung sowohl im histologischen ($p < 0.05$) als auch biomechanischen ($p < 0.001$) Vergleich festgestellt werden. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede konnten in der Bewertung der Bildung neuer Knochenmatrix im implantatnahen versus dem implantatfernen Bereich ($p < 0.05$) der Implantate eruiert werden. Die gesamte Studie wurde in Bezug auf die Gruppenverteilung von einer verblindeten Person (MSS) ausgewertet.

4.1 Versuchsmodell

In der Knochenforschung wird eine Vielzahl von unterschiedlichen Tiermodellen verwendet. Die Eignung eines Tiermodells ist dabei stark von einer praxisbezogenen Übertragbarkeit der erzielten Ergebnisse in eine vergleichbare klinische Situation am Menschen abhängig. Schliesslich sollen die gewonnenen Resultate und Erkenntnisse möglichst realitätsgetreu und gewinnbringend in der Humanmedizin eingesetzt werden⁷⁶. Das ideale Versuchsmodell in der Knochenforschung sollte folglich sowohl die Knochenanatomie, –physiologie und –metabolismus als auch die Biomechanik des

menschlichen Skelettes nachahmen⁷⁷ und zur gleichen Zeit reproduzierbar, wirtschaftlich und effizient sein und den heutigen ethischen Standards entsprechen⁷⁸. Gerade in der Implantologie ist es besonders wichtig, die auf das Implantat wirkenden Belastungen in Form von Zug-, Druck- und Scherkräften möglichst realitätsgetreu zu mimen. Anzahl und Grösse der Implantate wie auch die Fragestellung des Versuchs beeinflussen dabei direkt das gewählte Tiermodell. Die Grundsätze von „Reduce“, „Refine“ und „Replace“ von Tierversuchen in der Forschung stellen dabei bei der Suche eines geeigneten Tiermodells die absolute Voraussetzung dar⁷⁹.

Für die intraorale Hart- und Weichgewebsanalyse von Zahnimplantaten werden in der experimentellen Forschung verschiedene Hundemodelle und auch Mini-Pigs am häufigsten verwendet. Basierend auf den Parametern Knochenzusammensetzung (Asche- Hydroxyprolin-, Totalprotein und IGF-I-Gehalt) und Mikrostruktur (Anordnung des Haversschen Systems) zeigt der Knochen des Hundes die meisten Ähnlichkeiten zum menschlichen Skelett^{76,77,80}. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass das Knochenremodelling beim Beagle-Hund, der als eines der Standardmodelle in der dentalen Implantologie gilt, 2.5 fach schneller abläuft als wie beim Menschen⁸¹. In der Zahn-Implantologie werden die Mandibula beim Hund und die Mandibula und Maxilla beim Schwein am häufigsten verwendet. Die Zusammensetzung des Knochens ist grundsätzlich von primär kortikaler Qualität im Unterkiefer und von spongiöser Qualität im Oberkiefer. Kortikaler Knochen führt beim Setzen von Implantaten zu einer sehr hohen Primärstabilität resultierend in einem hohen BIC und hohen Torque-Out Werten bis zu 4 Wochen post OP. Erst danach unterliegt kortikaler Knochen einem starken Remodellierungsprozess und es kommt zu einem Einbruch von BIC und Torque-Out-Werten mit verspätet einsetzender Sekundärstabilität. Spongiöser Knochen ist dagegen weitaus stärker durchblutet und unterliegt bereits nach 2 Wochen post OP einem gut sichtbaren Umbauprozess, der zu diesem Zeitpunkt zwar meist zu einer geringeren Primärstabilität, einem geringeren BIC und geringeren Torque-Out Werten führt, nach 4-8 Wochen jedoch eine raschere Sekundärstabilität erreicht als kortikaler Knochen. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu berücksichtigen, dass die meisten experimentellen Studien am Hund und am Mini-Pig unter keiner Belastung der Implantate durchgeführt werden und somit die BIC-Werte je nach Studiendesign nicht nur stark variieren, sondern auch nur bedingt mit einer klinischen Situation am Menschen verglichen werden können. Darüberhinaus stellt vor allem die nicht standardisierte Auswertungsmethode des BIC-Wertes in den verschiedenen Studien einen gravierenden

Nachteil dar. Neben einer rein implantatabhängigen Methode (Beurteilung der Gesamtoberfläche versus unterschiedliche Windungsabschnitte) können Hard- und Software-bedingte Aspekte (verwendeter Filter, Algorithmus, Vergrößerung etc.) das entgültige Resultat der BIC-Messung entscheidend beeinflussen. Ein Vergleich von verschiedenen Studienergebnissen ist damit oft nur schwer möglich.

Die Herausforderung für ein adäquates Tiermodell besteht zudem darin, identische Zug- und Druckbelastungen ähnlich wie im menschlichen Kiefer auf das Implantat auszuüben, da Unterschiede in der Anatomie zwischen menschlichen und tierischen Wurzelsystemen bestehen und die Kaubewegungen von unterschiedlicher Qualität und Häufigkeit sind.

Bevor das Testimplantat gesetzt werden kann, muss der bestehende Zahn aus der Alveole des Versuchstiers extrahiert werden. Nach 6-10 Wochen hat sich die entstehende Lücke dann soweit mit neuem Knochen gefüllt, dass das Implantat in das frische Knochenbett gesetzt werden kann. Dabei wird das Implantat immer in einen sich bereits in Remodellierung befindlichen Knochen gesetzt. Es ist also davon auszugehen, dass sich das Implantatbett bereits in einer aktiven, gut durchbluteten Phase befindet. Das sich um das Implantat bildende Blutkoagulum trägt dabei zum einen zu einer höheren Primärstabilität bei und führt zum anderen zu einer schnellen Aktivierung der verschiedenen Abläufe der Osseointegration. Wartet man dagegen mit dem Setzen des Implantates zu lange, kann sich der im Implantatbett befindliche Knochen aufgrund fehlender Zug- und Druckeinwirkung des physiologisch im Knochen sitzenden Zahnes in Rückbildung befinden und die Prozesse der Osseointegration verlangsamen.

Bei allen intraoral gesetzten Implantaten ist die Kontamination mit Bakterien der Maulhöhle ein Problem und kann zu frühzeitigem Implantatversagen führen. Im Hunde- und Mini-Pig Modell ist es daher unvermeidbar, dass während des Bohrvorgangs Bakterien in die Knochenkavität eindringen. Ein Einbringen der Implantate unter sterilen Verhältnissen ist folglich nicht möglich und erschwert beim wirklichen Auftreten eines Implantatverlustes die Aussage über den tatsächlichen Grund und über die Biokompatibilität des Implantates. Obgleich diese Situation zwar der klinischen Situation beim Menschen entspricht, stellt das Vorgehen für eine screening-Untersuchung einer neuen Oberfläche, bei der man möglichst viele Co- und Risikofaktoren ausschalten möchte um die reinen osseointegrativen Eigenschaften des Implantates analysieren zu können, eher einen Nachteil dar.

Auch die ethisch vertretbare Anzahl von 4-8 Implantaten pro Tier erfordert eine hohe Anzahl an Versuchstieren und stellt einen weiteren Nachteil dieses Modelles dar.

Ein ebenso häufig verwendeter Ort zur Testung der Osseointegration und Biokompatibilität von Zahnimplantaten ist der Femurkondylus und die Tibia von Nagern^{68,71,82-85}. Auch wenn Nager in der Knochenforschung aufgrund geringer Kosten, einfacher Haltung und Handling, kurzer Lebensdauer und guter genetischer Rückverfolgbarkeit eine häufig und gerne verwendete Tierart darstellen und am Femur oder Tibia das Risiko von Infektionen minimiert ist, eignet sich die Knochenzusammensetzung, Biomechanik und Grösse nicht, um die Verhältnisse im menschlichen Kiefer optimal zu rekonstruieren. Der Aufbau des Femur und der Tibia ist gekennzeichnet durch eine dicke kortikale Schicht und eine schmale Markhöhle. Der Remodellierungszyklus des Kaninchenknochens wird mit nur einem Drittel von dem des Menschen angegeben⁸³. Zusätzlich lässt die Grösse des Femur oder Tibia am Kaninchen nur eine maximale Anzahl von 6 Implantaten pro Tier (International Standard ISO 10993-6, 1994) zu⁸⁰. Zudem wurde von einigen Autoren das Risiko einer Falscheinschätzung der Ergebnisse auf Grund einer zu starken Vereinfachung der biologischen Situation im Vergleich zum Menschen kritisch beurteilt. (Wong et al. 1995, Wennerberg et al. 1998).

Im vorliegenden Versuch wurde ein Beckenmodell⁸⁶ am Schaf verwendet. Das Schaf ist ein dem Menschen phylogenetisch nahe stehendes und in der Knochenforschung gut etabliertes und häufig verwendetes Versuchstier^{80,87,88}. Schafe gelten als anspruchslos, günstig und tiergerecht zu halten und sind meist in grossen Stückzahlen verfügbar. Während der Schafsknochen makroskopisch dem menschlichen Knochen sehr nah kommt, gibt es mikroskopisch Unterschiede. Osteone des Schafes besitzen einen mittleren Durchmesser von weniger als 100µm, enthalten mindestens zwei zentrale Havers'sche-Blutgefässe pro Osteon und bilden keine Zementlinie zwischen den angrenzenden Lamellen⁸⁰. Menschliche Osteone sind grösser als 100µm, enthalten mehrere Blutgefässe und bilden Grenzlinien aus Knochenzement zwischen den benachbarten Havers-Lamellen⁸⁹. Interessanterweise sind dabei Knochendichte und mechanische wie physikalische Eigenschaften des Knochens junger Schafe denen des Menschen ähnlicher als die von ausgewachsenen Schafen⁹⁰. Folglich ist es von entscheidender Bedeutung innerhalb einer Studie Versuchstiere einer Altersgruppe auszuwählen und sich der Unterschiede und mangelnder Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien bewusst zu sein.

In dieser Studie wurden ausgewachsene Schafe zwischen 2 und 5 Jahren verwendet. Je 9 Implantate wurden den Tieren jeweils in das rechte und linke Darmbein des Beckens gesetzt. Dies ermöglicht es, an einem Tier eine grosse Anzahl an Implantaten zu testen und sowohl intra- als auch interindividuelle Unterschiede zu machen. Die kortikale Knochenqualität im caudalen und cranialen Darmbein⁹¹ erlaubt es nahezu, die Knochenmorphologie und -struktur der menschlichen Kieferknochen zu simulieren. Insgesamt ist die Dichte der spongiösen Knochenstruktur im menschlichen Kiefer mit der im Becken des Schafes vergleichbar. Diese nimmt mit zunehmendem Alter ab⁷⁸. Durch den Druck und die Reibung der auf dem Darmbein liegenden Musculi glutei sind die Implantate einer leichten biomechanischen Belastung in Form von Druck –und Scherkräften ausgesetzt. Die Implantate werden in einem chirurgischen Eingriff unter sterilen Bedingungen in einen reaktionslosen Knochen gesetzt und ermöglichen damit eine genaue Evaluation der Osseointegration und Biokompatibilität der Implantate ohne Kontamination durch Bakterien. Um Querfrakturen am Übergang zwischen Darm- und Schambein des Beckens zu vermeiden, muss darauf geachtet werden, die Implantate in den cranialen Teil der Darmbeinschaukel einzubringen. Um dies zu gewährleisten, wird beim Bohren eine Schablone verwendet. Diese Schablone dient zusätzlich der Standardisierung und Festlegung der Implantatpositionen.

Die Steh- und Gehfähigkeit der Schafe war sofort nach der OP wieder gegeben, was zur Stressreduktion führte und das Wohlbefinden der Tiere steigerte. Die Schlachttermine wurden auf 2, 8 und 52 Wochen gelegt. Nach der Schlachtung konnten die Tiere in die Tiernahrungskette eingebracht werden.

Das Beckenmodell ermöglichte in dieser Studie die Testung von 24 Implantaten pro Gruppe und Zeitpunkt an 24 Tieren (total n=432). Implantate einer Gruppe waren auf verschiedene Schafe und Positionen im Becken gleichmässig verteilt. OP, Implantation, Schlachtung, und Aufbereitung der Proben für Histologie und Torque-Tests konnten, mit Ausnahme der Implantate, wo fälschlicherweise ein Torque-In Test durchgeführt wurde, standardmässig durchgeführt werden und führten zu keinerlei Komplikationen oder Verlust von Implantaten. Alle Knochenproben konnten mit nur geringer Variation im Zentrum der Implantatachse geschnitten werden, so dass die Evaluation der Osseointegration standardmässig erfolgen konnte. Das durchschnittliche Längenmittel am Implantatinterface betrug drei Gewindegänge pro Seite. Diese wurden einmal unabhängig von der Knochenqualität ausgewertet und ein zweites Mal unter Berücksichtigung der kortikalen oder spongiösen Knochenqualität. Mittelwerte innerhalb

der Gruppen wurden gebildet. Die Spitze des Implantates wurde ausgewertet, aber aufgrund vermehrten Knochendetritus in diesem Bereich nicht in den Mittelwert einbezogen.

Weiterhin erfolgte eine Auswertung der Bildung neuer Knochenmatrix in einem standardisierten, drei Gewindegänge umfassenden Feld im Implantatinterface und definiertem Implantatsurrounding. Das Implantatinterface lag dabei im Bohrkanal des Implantates und beinhaltete – v.a. in den 2-Wochen-Gruppen- eine Vielzahl von Knochensplittern. Von diesen ging ein starker Remodelling Prozess aus, was den in allen Gruppen und zu allen Zeitpunkten höheren, aber nicht signifikant höheren Wert an neuer Knochenmatrix im Interface im Vergleich zum Surrounding erklärt. Das Maximum an neuer Knochenbildung konnte nach 8 Wochen beobachtet werden. Das Implantatsurrounding lag dem Interface direkt an. Da ein Bohrer verwendet wurde, der dem Innendurchmesser des Implantates entsprach, lag dieses Feld nicht mehr im Bohrkanal des Implantates. Auf Grund der leichten interindividuellen Unterschiede zwischen den Versuchstieren im Bezug auf das Verhältnis und die strukturellen Charakteristika der kortikalen und spongiösen Knochenanteilen, kam es in vereinzelten Fällen zu einer minimalen Achsenabweichung zwischen Implantatgeometrie und Bohrkanal bei der manuellen Insertionstechnik. Dadurch konnten in Situationen, in denen eine sehr trabekuläre Knochenstruktur vorhanden war, nicht nur leichte Differenzen im Implantat-Knochen-Interface, sondern auch in seltenen Fällen ebenso kleinere Knochensplitter im Surrounding festgestellt werden. Um signifikante Unterschiede zwischen Knochenneubildung im Interface und dem physiologischen Remodelling des Beckenknochens zu bekommen, müsste ein drittes, dem Surrounding anliegendes Feld ausgewertet werden. Die Achsenabweichung, welche hier im Tiermodell in einigen Fällen stattgefunden hatte, dürfte auch der klinischen Realität beim Menschen entsprechen. Da Implantate zum Teil – vor allem im hinteren Bereich des Kiefers – unter erschwerten Bedingungen und auch in sehr weichem Knochen eingesetzt werden müssen, sind diese geringfügigen Abweichungen sicher häufiger anzutreffen als allgemein vermutet wird. Vielleicht stehen sie sogar in Zusammenhang mit Implantat-Failure, was jedoch klinisch nicht bewiesen werden kann. In unserem Falle wurden diese Abweichungen durch die histologischen Präparate erkannt. Beruhigend ist allerdings, dass sich auch in diesen Fällen unter günstigen Implantatbedingungen neuer Knochen an die Oberfläche anlagert.

Das Beckenmodell am Schaf eignet sich sehr gut um die Osseointegration und Biokompatibilität unter sterilen Verhältnissen in einer neutralen Knochenumgebung zu testen und dabei unter Verwendung einer geringen Stückzahl von Versuchstieren das statistische Minimum zu erreichen und die Akzeptanz in der Bevölkerung gegenüber Tierversuchen zu wahren. Obgleich durch den sicheren Ausschluss einer bakteriellen Kontamination der Implantatoberfläche und des Bohrkanals durch intrinsische oralpathogene Keime im Speichel eine negative Beeinflussung der Osseointegration vermieden werden kann, beinhaltet die Implantatlokalisation im Becken dennoch den Nachteil, dass dadurch eine Beurteilung und der langfristige Einfluss der Mundflora und der periimplantären Weichgewebssituation im Verlauf der Wundheilung entfallen. Jedoch sind genau diese beiden Faktoren speziell in Bezug auf die Nachhaltigkeit und den Langzeiterfolg von enossalen Implantaten im Kieferbereich ein zentrales Thema um das Risiko von Spätkomplikationen wie eine Periimplantitis oder den schwerwiegenden Verlust der marginalen Knochenstruktur zu reduzieren^{92,93}. Letztendlich können auch trotz der sehr guten Vergleichbarkeit der Knochenqualität des Schafsbeckens mit dem menschlichen Kieferknochen, die biomechanischen Kräfte der Druck –und Scherkräfte wie sie während der physiologischen Kaufunktion auftreten, nicht 100% imitiert werden. Für eine Analyse und Evaluation dieser klinisch relevanten Aspekte sind daher in der Folge weitere Spezialuntersuchungen, die tatsächlich in der Mundhöhle stattfinden, unumgänglich.

4.2 Histologische Auswertung

Die Auswertung des BIC ($p < 0.05$) zeigte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Implantaten mit rauher verglichen mit den Implantaten mit glatter Oberfläche und bestätigen damit die Ergebnisse der Relevanz der Mikrostruktur auf osseointegrative Prozesse wie in zahlreichen Studien bereits bewiesen werden konnte^{26,27,33,34}.

Nach einem Zeitraum von 8 Wochen bewies sich SL®Wet im spongiösen Knochen auf beiden Oberflächen als vorteilhaft resultierend in einem höheren BIC Wert (rau: 72.6%; Kontrolle rau: 71.9%; glatt 30.6%; Kontrolle glatt: 23.6%). Nach einem Heilungszeitraum von 2 und 52 Wochen dagegen konnte ein höherer BIC von SurfLink®Dry auf rauher (2w: 82.8%; 52w: 69,4%) und SurfLink®Wet auf glatter (2w: 36.6%; 52w: 47.3%) Oberfläche im Vergleich mit den korrespondierenden Kontrollgruppen (rau 2w: 81.8%, 52w: 66.7%; glatt 2w: 36.0%, 52w: 51.4%) ermittelt werden. Nur die Kontrollgruppe mit glatter Oberfläche schnitt mit 51.4% nach 52 Wochen besser ab.

Im kortikalen Knochen dagegen unterschieden sich die Gruppen unabhängig des Zeitpunktes kaum voneinander. Durch die im kortikalen Knochen erst nach ca 4-8 Wochen einsetzende Remodellierungsaktivität spricht der in allen Implantaten erzielte hohe BIC Wert zu diesem Zeitpunkt für einen reinen Press-Fit Effekt. Dieser ist für eine gute Primärstabilität verantwortlich, macht jedoch keine Aussage über die osseointegrative Wirkung der Oberflächenbehandlung. Primärstabilität ist neben der Knochenqualität und-quantität, dem Implantatdesign sowie endogenen und exogenen patientenspezifischen Faktoren stark abhängig von dem chirurgischen Können⁷³. Die erzielten Ergebnisse, die einen hohen BIC für alle Gruppen nach 2 Wochen lieferten, sprechen für eine gleichmässige Verteilung der Implantate der unterschiedlichen Gruppen auf die verschiedenen Positionen im Beckenknochen und eine standardisierte, ausgezeichnete OP Technik.

Die im Kortex versus der Spongiosa nicht ganz einheitlich erzielten Ergebnisse bestätigen die Tierstudien von Slaets et al., die auf die herausragende Bedeutung der Implantatplatzierung und den Einfluss der Knochenqualität auf die Bildung neuer Knochenmatrix hinweisen^{84,94}. Dabei liegt die Herausforderung heutiger Implantatsysteme darin, eine schnellere Einheilung im trabekulären, spongiösen Knochen zu bewirken, um die geringere Primärstabilität mit einer möglichst schnell einsetzenden Sekundärstabilität auszugleichen.

Das ebenfalls sehr gute Abschneiden der Kontrollgruppe mit rauer Oberfläche bestätigt die von der eigenen Arbeitsgruppe durch Langhoff J et al.⁸⁶ und Ferguson S et al.⁹⁵ im Beckenmodell erzielten Ergebnisse mit sandgestrahlten und säuregeätzten SPI-Element Implantaten der Firma Thommen Medical und spricht für die Reproduzierbarkeit des Modells und die bereits sehr guten Erfolgsquoten mit handelsüblichen Implantaten.

4.3 Histomorphometrische Auswertung

Signifikante Unterschiede konnten weder in der Evaluation der neuen Knochenmatrix im Implantatinterface noch im Implantatsurrounding festgestellt werden.

Nach 2 Wochen hatte sich in allen Gruppen im Interface des Implantates prozentual mehr neue Knochenmatrix gebildet als im Surrounding des Implantates. Geringgradig mehr neuer Knochen konnte im Interface der Implantate mit rauer Oberfläche nachgewiesen werden. Dies kann folgendermassen erklärt werden, dass Osteogenese im implantatnahen Raum sich aus zwei Komponenten zusammensetzt: der Kontaktosteogenese und der Distanzosteogenese⁹⁶. Kontaktosteogenese geht von den sich auf der Implantatoberfläche anhaftenden Osteoblasten aus. Für Anlagerung und

Ausbreitung der Zellen dient eine raue Oberfläche als Halt. Distanzosteogenese ist das Wachstum von bestehendem, umliegendem Knochen oder Knochensplittern auf das Implantat zu. Raue Implantate führen zu Kontakt- und Distanzosteogenese, glatte Implantate nur zu einer Distanzosteogenese^{82,96}. Auch im kortikalen Knochen wird eine Distanzosteogenese erwartet. Distanzosteogenese äussert sich im OP nahen Zeitraum mit einem geringeren BIC.

Mikrostruktur führt- -genauso wie die Windungen des Implantates- zu einem heterogenen Stressfeld, das auf das umliegende Knochenbett ausgeübt wird. Dabei konzentriert sich die auf den Knochen wirkende Spannung an den Windungsspitzen mit abnehmender Stärke zu den Windungstälern hin⁹⁷. Zu geringer Druck, hervorgerufen durch z.B. eine glatte Oberfläche, führt zu einer nur geringen Anregung der Osteoblasten neuen Knochen zu bilden. Zu starker Druck, wie er z.B. an den Windungsspitzen herrscht, oder wie er durch ein zu enges Bohrloch im Vergleich zum Implantatdurchmesser hervorgerufen wird, kann zu peripheren Zellschäden, gefolgt von Nekrose und Knochennresorption, führen⁹⁸. Selbiges Phänomen (häufig knochenleerer Raum um die Windungsspitzen und geringer direkter Knochenkontakt der glatten Implantate) konnte in den Dickschnitten beobachtet werden und erklärt den geringeren Anteil neuer Matrix im Implantatsurrounding aller Implantate und im Interface der glatten Implantate. Die ebenfalls im Surrounding des Implantates liegenden Knochensplitter, von denen eine Distanzosteogenese ausgeht, können für die unterschiedlichen BIC-Werte zwischen Implantat-Interface und Implantat-Surrounding verantwortlich gemacht werden. Ein drittes, das physiologische Knochenremodelling spiegelndes Auswertungsfeld, hätte vermutlich signifikante Unterschiede zwischen diesem und dem Interface ergeben.

Die Langzeitergebnisse 52 Wochen post OP zeigen, dass alle Implantate fest in den Knochen osseointegriert sind. Tendenziell zeigen die Implantate mit glatter Oberfläche einen geringeren BIC, dafür aber mehr Knochenmatrix in der Implantatumgebung. Diese Beobachtung könnte damit erklärt werden, dass die geringere Primärstabilität durch den geringeren BIC bei glatten Implantatoberflächen zu einer stärkeren Mikrobewegung des Implantates führt. Längst ist man von dem Gedanken abgekommen, dass Mikrobewegungen in der Heilungsphase von enossalen Zahnimplantaten eine ausschliesslich schädliche Wirkung haben und zur Bildung einer unerwünschten fibrösen Kapsel führen⁹⁹. Vielmehr konnte bewiesen werden, dass eine Mikromotion, streng definiert durch die Höhe und die Häufigkeit der Belastung⁴⁹, bis zu

einem gewissen Grenzwert, der zwischen 50 μm und 150 μm beobachtet werden konnte⁵⁰, einen positiven Stimulus auf die osteogenetischen Effekte ausübt^{49,99} und das Knochenwachstum anregt. Dieser Gedanke wird unter anderem durch das prothetische Konzept des „progressive loadings“ nach verzögerter oder auch später Implantation erfolgreich in der Klinik umgesetzt.

4.4 Biomechanische Auswertung

Die Auswertung der Torque-Werte bestätigten die Ergebnisse der Histologie. Implantate mit rauer Oberfläche zeichneten sich nach 2, 8 und 52 Wochen durch einen signifikant höheren Torque-Wert ($p < 0.001$) aus als Implantate mit glatter Oberfläche. Die höchsten Torque-Werte konnten in allen Gruppen nach 52 Wochen beobachtet werden. Bei den rauen Implantaten war dabei ein stetiger Anstieg der Werte von 2 Wochen zu 8 Wochen zu 52 Wochen zu beobachten. Bei den glatten Implantaten unterschieden sich die 2 und 8 Wochen Werte kaum, verdoppelten bzw. verdreifachten sich jedoch nach 52 Wochen.

Hohe Torque-Werte in allen Gruppen nach 2 Wochen können durch den guten Press-Fit erklärt werden. Dieser lag umso höher, je mehr der Knochen von kortikaler Qualität war, d.h. je weiter kaudal die Position war. Raue Implantate zeigten dabei durchschnittlich durch den signifikant höheren BIC auch einen signifikant höheren Torque-Wert. Der nach 2 Wochen eindeutig gemessene Bruchpunkt bei den Implantaten mit rauer Oberfläche spricht für einen direkten, festen „bone to implant contact“ und einem damit verbundenen gleichzeitigen Lösen der Knochenbälkchen vom Implantat. Bei den Implantaten mit glatter Oberfläche konnte der Bruchpunkt nicht eindeutig definiert werden. Hier war der „bone to implant contact“ nach 2 wie auch nach 8 und 52 Wochen signifikant geringer als bei den rauen Implantaten. Jedoch zeichneten sie sich durch tendenziell mehr Knochenmatrix im Interface wie auch im Surrounding des Implantates aus. Diese dem Implantat nicht direkt anliegenden Knochenbälkchen führen vermutlich nicht zu einem einmaligen Brechen der Knochenbälkchen vom Implantatinterface, sondern zu einem stetigen Widerstand der Knochenmatrix am Implantat, gekennzeichnet durch das ansteigende Drehmoment bei steigendem Drehwinkel.

Ein Teil der rauen Implantate der 8 Wochen Gruppe und alle Implantate der 52 Wochen Gruppe zeigten ebenfalls eine Torque-Kurve Typ 2. Nach 8 und 52 Wochen hatte sich zunehmend mehr Knochenmatrix in der Implantatumgebung gebildet und führte nach

dem Brechen der am Implantat direkt anliegenden Knochenbälkchen zu einem weiteren stetigen Widerstand am Implantat.

Die tendenziell grössere Steifigkeit erklärt sich aus dem direkten Knochenkontakt am Implantatinterface, der auf einen geringeren Drehwinkel eine erhöhte Krafteinwirkung benötigt, um die Knochenbälkchen vom Implantat zu lösen. Die hohe Steifigkeit wird vermutlich ebenfalls durch Press-Fit hervorgerufen. Dies würde die hohen Werte sowohl der rauen als auch der glatten Oberfläche nach 2 Wochen erklären.

4.5 Schlussfolgerung und Zukunftsaussichten

Anhand der erzielten histologischen, histomorphometrischen sowie biomechanischen Ergebnisse ist anzunehmen, dass Polyphosphate einen entscheidenden positiven Effekt auf die Beschleunigung der Einheilprozesse im Frühstadium ausüben, wie in Studien bereits veröffentlicht werden konnte^{67,71}, und den erzielten höheren Knochen-Implantat-Kontakt auch über den Langzeitraum von einem Jahr aufrechterhalten. Den BIC Messungen zufolge scheint SurfLink®Dry auf rauer Oberfläche sowie SurfLink®Wet auf glatter Oberfläche einen positiven Stimulus auf osteogenetische Prozesse in der Frühphase (2Wochen) und Spätphase (52Wochen) auszuüben. Nach 8 Wochen scheint SurfLink®Wet auf beiden Oberflächen einen positiven Effekt hervorzurufen.

Frühere Studien belegen bereits die hohe Bioaktivität der Phosphorsäuren (MDP, PTP und ETP), die für die Herstellung von SurfLink® verwendet wurden⁶⁴. Dazu wurden diese auf mechanisch polierte Titanscheiben (pur (cp) titanium, 99.6% Grad 2) aufgebracht und mittels XPS (X-ray Photoelectron Spectroscopy) und ToF-SIMS (Time-of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometry) Methode analysiert. Diese bewiesen die Bildung einer Ti-O-P Bindung zwischen Titan und Phosphorsäuren und der starken Adsorption von Calcium an diese⁶⁴. Ebenfalls wurde ihre Wirkung auf Osteoblasten von Ratten (CRP10/30) getestet, was zu einer signifikanten Zunahme der Kollagen Typ 1 Produktion (bis zu 16%) führte⁶⁹. Weiteres Interesse besteht nun darin, die genauen Vorgänge der Bindungsprozesse zwischen SurfLink® und Knochen auf molekularbiologischem Level zu erforschen und zu verstehen. Dafür stehen Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop zur Verfügung. Eine gerade erst veröffentlichte neue Methode zur Analyse von biochemischen Bindungen *in vivo*, stellt das von Sul et al. vorgestellte "biochemical bond measurement" (BBM) dar¹⁰⁰. BBM ermöglicht eine genaue Kontrolle der Oberflächeneigenschaften, in dem sie Quantität und Qualität der erzielten Bindungen zwischen Oberfläche und Knochen aufzeichnet¹⁰⁰. Eine Möglichkeit des besseren Verständnisses würde darin bestehen, SurfLink®Wet

respektiv SurfLink®Dry auf ihre reinen chemischen Bindungseigenschaften auf komplett glatten Implantaten zu testen und so die positiven Stimuli einer rauen Oberfläche auf den Knochen auszuschalten. Chemische Bindungen bilden die Grundlage jeden Verhaltens zwischen Biomaterial und Körpergewebe und ihre Erforschung würde einen grossen Beitrag zum weiteren Verständnis leisten.

Auch wenn dieses Verständnis das klinisch erzielte Ergebnis eines hohen BIC der mit Phosphaten beschichteten Implantate in der Früh- wie auch in der Spätphase nicht ändert und dieses Wissen bereits zu hohen klinischen Erfolgen führt, ist es unumgänglich, weitere Grundlagenforschung diesbezüglich zu betreiben.

Ebenfalls ist es für den Kliniker von grossem Interesse, das Verhalten von SurfLink® gegenüber Weichteilgewebe zu untersuchen. SurfLink® wurde bisher nur auf seine Reaktion am Knochen getestet. Dafür eignet sich ein Modell im Kiefer von Hund oder Schwein. Da in früheren Tierstudien bereits belegt werden konnte, dass sowohl Hydrophilie wie auch Oberflächentopographie einen positiven Effekt auch auf Weichteilgewebe ausüben^{101,102}, ist SurfLink® eine vielversprechende Oberflächenbehandlung im Hinblick auf seine Verträglichkeit zum umliegenden Gewebe. Um zu verhindern, dass sich das schneller wachsende Weichteilgewebe zwischen Implantat und Knochen schiebt und somit zu Implantatinstabilität oder -verlust führt, ist eine schnelle Kontaktosteogenese wie sie auf Implantaten mit rauer Oberfläche stattfindet, wünschenswert und spricht für den Einsatz von SurfLink® auf Oberflächen mit Mikrorauheit. Problem der rauen Implantate wird weiterhin die stärkere Affinität zur Plaque-Akkumulation mit dadurch höherem Infektionsrisiko sowohl von Knochen- wie auch Weichteilgewebe sein. Unter diesem Aspekt könnte sich der Einsatz von SurfLink® auf Zirkonium-Oxid Implantaten als vorteilhaft erweisen, von denen in der aktuellen Literatur berichtet wird, dass ein signifikant niedrigeres Infektionsrisiko durch Bakterienanhaftung besteht¹⁰³.

Mit dieser Studie konnte bewiesen werden, dass eine Oberflächenbehandlung von herkömmlichen rauen sowie glatten Implantaten mit Polyphosphonat-Molekülen die Osseointegration im spongiösen Knochen in der Früh- und Mittelphase fördert, diese über einen längeren Zeitraum aufrechterhält und zu einer Steigerung der Bildung neuer Knochenmatrix im Interface des Implantates führt. Von grossem klinischem Interesse ist es, SurfLink® auf anderen rauen Oberflächen wie Nicht-Metallen und Zirkoniumoxid zu testen und das Verhalten von SurfLink® gegenüber Weichteilgewebe zu prüfen. Ferner liegt es im Interesse der Wissenschaft, weitere Grundlagenforschung

diesbezüglich zu betreiben, um das genaue Verhalten zwischen PolyPhosphaten und Knochen auf molekularbiologischer Ebene zu verstehen.

5 Literaturverzeichnis

1. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, et al: Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 52:155-170, 1981
2. Zarb GA AT: Osseointegration - a requiem for the periodontal ligament. *Int J Periodontics Restorative Dent*:88-91, 1991
3. Gedrange T, Hietschold V, Mai R, et al: An evaluation of resonance frequency analysis for the determination of the primary stability of orthodontic palatal implants. A study in human cadavers. *Clin Oral Implants Res* 16:425-431, 2005
4. Atsumi M, Park SH, Wang HL: Methods used to assess implant stability: current status. *Int J Oral Maxillofac Implants* 22:743-754, 2007
5. Schupbach P, Glauser R, Rocci A, et al: The human bone-oxidized titanium implant interface: A light microscopic, scanning electron microscopic, back-scatter scanning electron microscopic, and energy-dispersive x-ray study of clinically retrieved dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 7 Suppl 1:S36-43, 2005
6. Valderrama P, Oates TW, Jones AA, et al: Evaluation of two different resonance frequency devices to detect implant stability: a clinical trial. *J Periodontol* 78:262-272, 2007
7. Aparicio C, Lang NP, Rangert B: Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant/bone interface. *Clin Oral Implants Res* 17 Suppl 2:2-7, 2006
8. Albrektsson T: Hard tissue implant interface. *Aust Dent J* 53 Suppl 1:S34-38, 2008
9. Albrektsson TO, Johansson CB, Sennerby L: Biological aspects of implant dentistry: osseointegration. *Periodontol* 2000 4:58-73, 1994
10. Schenk RK, Buser D: Osseointegration: a reality. *Periodontol* 2000 17:22-35, 1998
11. Colnot C, Romero DM, Huang S, et al: Molecular analysis of healing at a bone-implant interface. *J Dent Res* 86:862-867, 2007
12. Degasne I, Basle MF, Demais V, et al: Effects of roughness, fibronectin and vitronectin on attachment, spreading, and proliferation of human osteoblast-like cells (Saos-2) on titanium surfaces. *Calcif Tissue Int* 64:499-507, 1999
13. De Giglio E, Cometa S, Calvano CD, et al: A new titanium biofunctionalized interface based on poly(pyrrole-3-acetic acid) coating: proliferation of osteoblast-like cells and future perspectives. *J Mater Sci Mater Med* 18:1781-1789, 2007
14. Howlett CR, Evans MD, Walsh WR, et al: Mechanism of initial attachment of cells derived from human bone to commonly used prosthetic materials during cell culture. *Biomaterials* 15:213-222, 1994
15. Fibronectins and vitronectin. *Lancet* 1:474-476, 1989
16. Kennedy SB, Washburn NR, Simon CG, Jr., et al: Combinatorial screen of the effect of surface energy on fibronectin-mediated osteoblast adhesion, spreading and proliferation. *Biomaterials* 27:3817-3824, 2006
17. Roach P, Farrar D, Perry CC: Interpretation of protein adsorption: surface-induced conformational changes. *J Am Chem Soc* 127:8168-8173, 2005
18. Keselowsky BG, Collard DM, Garcia AJ: Surface chemistry modulates focal adhesion composition and signaling through changes in integrin binding. *Biomaterials* 25:5947-5954, 2004
19. Michael Stock DPG: Underlying mechanisms of endosseous integration at the material-biosystem interface, in *Dentsply Friadent2003*, pp 2-8
20. Urist MR, Mikulski A, Lietze A: Solubilized and insolubilized bone morphogenetic protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76:1828-1832, 1979

21. Albrektsson T, Johansson C: Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 10 Suppl 2:S96-101, 2001
22. Schwartz Z, Lohmann CH, Oefinger J, et al: Implant surface characteristics modulate differentiation behavior of cells in the osteoblastic lineage. *Adv Dent Res* 13:38-48, 1999
23. Rajpurohit R, Koch CJ, Tao Z, et al: Adaptation of chondrocytes to low oxygen tension: relationship between hypoxia and cellular metabolism. *J Cell Physiol* 168:424-432, 1996
24. Misch: dental implant prosthetics. 2005
25. Albrektsson T, Eriksson AR, Friberg B, et al: Histologic investigations on 33 retrieved Nobelpharma implants. *Clin Mater* 12:1-9, 1993
26. Bagno A, Di Bello C: Surface treatments and roughness properties of Ti-based biomaterials. *J Mater Sci Mater Med* 15:935-949, 2004
27. Shalabi MM, Gortemaker A, Van't Hof MA, et al: Implant surface roughness and bone healing: a systematic review. *J Dent Res* 85:496-500, 2006
28. Nasatzky E, Gultchin J, Schwartz Z: [The role of surface roughness in promoting osteointegration]. *Refuat Hapeh Vehashinayim* 20:8-19, 98, 2003
29. Sammons RL, Lumbikanonda N, Gross M, et al: Comparison of osteoblast spreading on microstructured dental implant surfaces and cell behaviour in an explant model of osseointegration. A scanning electron microscopic study. *Clin Oral Implants Res* 16:657-666, 2005
30. Albrektsson T, Wennerberg A: Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont* 17:536-543, 2004
31. Albrektsson T, Wennerberg A: Oral implant surfaces: Part 2--review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *Int J Prosthodont* 17:544-564, 2004
32. Grizon F, Aguado E, Hure G, et al: Enhanced bone integration of implants with increased surface roughness: a long term study in the sheep. *J Dent* 30:195-203, 2002
33. Jepsen NPLS: Consensus Report: Implant surfaces and design (Working Group 4). *Clin Oral Impl Res* 20:228-231, 2009
34. Albrektsson AWT: Effects of titanium surface topography on bone integration: a systemic review. *Clin Oral Impl Res* 20:172-184, 2009
35. Le Guehennec L, Soueidan A, Layrolle P, et al: Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater* 23:844-854, 2007
36. Albrektsson T, Wennerberg A: The impact of oral implants - past and future, 1966-2042. *J Can Dent Assoc* 71:327, 2005
37. Arima Y, Iwata H: Effect of wettability and surface functional groups on protein adsorption and cell adhesion using well-defined mixed self-assembled monolayers. *Biomaterials* 28:3074-3082, 2007
38. Kilpadi DV, Lemons JE: Surface energy characterization of unalloyed titanium implants. *J Biomed Mater Res* 28:1419-1425, 1994
39. Baier RE, Meyer AE, Natiella JR, et al: Surface properties determine bioadhesive outcomes: methods and results. *J Biomed Mater Res* 18:327-355, 1984
40. van der Valk P, van Pelt AW, Busscher HJ, et al: Interaction of fibroblasts and polymer surfaces: relationship between surface free energy and fibroblast spreading. *J Biomed Mater Res* 17:807-817, 1983
41. Rupp F, Scheideler L, Rehbein D, et al: Roughness induced dynamic changes of wettability of acid etched titanium implant modifications. *Biomaterials* 25:1429-1438, 2004

-
42. Rupp F, Scheideler L, Olshanska N, et al: Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces. *J Biomed Mater Res A* 76:323-334, 2006
 43. Redey SA, Razzouk S, Rey C, et al: Osteoclast adhesion and activity on synthetic hydroxyapatite, carbonated hydroxyapatite, and natural calcium carbonate: relationship to surface energies. *J Biomed Mater Res* 45:140-147, 1999
 44. Hallab NJ, Bundy KJ, O'Connor K, et al: Evaluation of metallic and polymeric biomaterial surface energy and surface roughness characteristics for directed cell adhesion. *Tissue Eng* 7:55-71, 2001
 45. Ruardy TG, Schakenraad JM, van der Mei HC, et al: Adhesion and spreading of human skin fibroblasts on physicochemically characterized gradient surfaces. *J Biomed Mater Res* 29:1415-1423, 1995
 46. Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, et al: High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. *J Biomed Mater Res A* 74:49-58, 2005
 47. Pilliar: Quantitative evaluation of the effect of movement at a porous coated implant-bone interface. Toronto, University of Toronto Press, 1991, pp 380-387
 48. Pilliar RM, Lee JM, Maniopoulos C: Observations on the effect of movement on bone ingrowth into porous-surfaced implants. *Clin Orthop Relat Res*:108-113, 1986
 49. De Smet E, Jaecques SV, Jansen JJ, et al: Effect of constant strain rate, composed of varying amplitude and frequency, of early loading on peri-implant bone (re)modelling. *J Clin Periodontol* 34:618-624, 2007
 50. Szmukler-Moncler S, Salama H, Reingewirtz Y, et al: Timing of loading and effect of micromotion on bone-dental implant interface: review of experimental literature. *J Biomed Mater Res* 43:192-203, 1998
 51. Fazel A, Alaish A, Rismanchian M, et al: Micromotion and Stress Distribution of Immediate Loaded Implants: A Finite Element Analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2008
 52. Meredith N: Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont* 11:491-501, 1998
 53. Raghavendra S WM, Taylor TD: Early wound healing around endosseous implants: a review of the literature. *Int j Oral Maxillofac implants*:425-431, 2005
 54. Jansen RJADMTJA: Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systemic review. *Clin Oral Impl Res* 20:185-206, 2009
 55. Rausch-fan X, Qu Z, Wieland M, et al: Differentiation and cytokine synthesis of human alveolar osteoblasts compared to osteoblast-like cells (MG63) in response to titanium surfaces. *Dent Mater* 24:102-110, 2008
 56. Hormia M, Kononen M: Immunolocalization of fibronectin and vitronectin receptors in human gingival fibroblasts spreading on titanium surfaces. *J Periodontal Res* 29:146-152, 1994
 57. Schwarz F, Wieland M, Schwartz Z, et al: Potential of chemically modified hydrophilic surface characteristics to support tissue integration of titanium dental implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 88:544-557, 2009
 58. Yahyapour N, Eriksson C, Malmberg P, et al: Thrombin, kallikrein and complement C5b-9 adsorption on hydrophilic and hydrophobic titanium and glass after short time exposure to whole blood. *Biomaterials* 25:3171-3176, 2004
 59. Maekawa K, Yoshida Y, Mine A, et al: Effect of polyphosphoric acid pre-treatment of titanium on attachment, proliferation, and differentiation of osteoblast-like cells (MC3T3-E1). *Clin Oral Implants Res* 19:320-325, 2008

-
60. Sela J, Shani J, Kohavi D, et al: Uptake and biodistribution of ^{99m}technetium methylene-[³²P] diPhosphate during endosteal healing around titanium, stainless steel and hydroxyapatite implants in rat tibial bone. *Biomaterials* 16:1373-1380, 1995
 61. P.Péchy FPR, M.K. Nazeeruddin, O.Kohle, S.M.Zakeeruddin, R.Humphry-Baker, M.J.Grätzel: *ChemSocChem Commun*:65-66, 1995
 62. Maekawa K, Yoshida Y, Mine A, et al: Chemical interaction of polyphosphoric acid with titanium and its effect on human bone marrow derived mesenchymal stem cell behavior. *J Biomed Mater Res A* 82:195-200, 2007
 63. Lin JH: BisPhosphates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18:75-85, 1996
 64. Carine Viornery YC, Didier Léonrad, Björn-Owe Aronsson, Péter Péchy. Hans Jörg Mathieu, Pierre Descouts, Michael Grätzel: Surface modification of titanium with phosphonic acid to improve bone bonding: characterization by XPS and ToF-SIMS. *Langmuir* 2002:2582-2589, 2001
 65. Russell RG: BisPhosphates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 119 Suppl 2:S150-162, 2007
 66. K.Unal B-A, P.Descouts: Phosphate Adsorption On Titanium Oxide Studied By Some Electron Spectroscopy, in. Geneva, Switzerland, 1999
 67. Auernheimer J, Zukowski D, Dahmen C, et al: Titanium implant materials with improved biocompatibility through coating with Phosphate-anchored cyclic RGD peptides. *Chembiochem* 6:2034-2040, 2005
 68. Heijink A, Schwartz J, Zobitz ME, et al: Self-assembled Monolayer Films of Phosphates for Bonding RGD to Titanium. *Clin Orthop Relat Res* 466:977-984, 2008
 69. Viornery C, Guenther HL, Aronsson BO, et al: Osteoblast culture on polished titanium disks modified with phosphonic acids. *J Biomed Mater Res* 62:149-155, 2002
 70. Kawazoe Y, Shiba T, Nakamura R, et al: Induction of calcification in MC3T3-E1 cells by inorganic polyphosphate. *J Dent Res* 83:613-618, 2004
 71. Shannon FJ, Cottrell JM, Deng XH, et al: A novel surface treatment for porous metallic implants that improves the rate of bony ongrowth. *J Biomed Mater Res A*, 2007
 72. Jager M, Zilkens C, Zanger K, et al: Significance of nano- and microtopography for cell-surface interactions in orthopaedic implants. *J Biomed Biotechnol* 2007:69036, 2007
 73. Asbjorn J: *Osseointegration and dental implants* (ed 1). Ames, Wiley-Blackwell, 2009
 74. Puleo DA, Thomas MV: Implant surfaces. *Dent Clin North Am* 50:323-338, v, 2006
 75. Friberg B: The posterior maxilla: clinical considerations and current concepts using Branemark System implants. *Periodontol* 2000 47:67-78, 2008
 76. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, et al: Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology* 139:663-670, 1998
 77. Turner RT, Maran A, Lotinun S, et al: Animal models for osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2:117-127, 2001
 78. Zarrinkalam MR, Beard H, Schultz CG, et al: Validation of the sheep as a large animal model for the study of vertebral osteoporosis. *Eur Spine J* 18:244-253, 2009

-
79. Liebschner MA: Biomechanical considerations of animal models used in tissue engineering of bone. *Biomaterials* 25:1697-1714, 2004
 80. Pearce AI, Richards RG, Milz S, et al: Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater* 13:1-10, 2007
 81. Kimmel DB, Jee WS: A quantitative histologic study of bone turnover in young adult beagles. *Anat Rec* 203:31-45, 1982
 82. Ji-Eun Lee S-JH, Jai-Young Koak, Seong-Kyun Kim, Chong-Hyan Han, Shin-Jae Lee: Healing response of cortical and cancellous bone around titanium implants. *The International Journal of Oral&Maxillofacial Implants* 24:655-662, 2009
 83. Slaets E, Naert I, Carmeliet G, et al: Early cortical bone healing around loaded titanium implants: a histological study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res* 20:126-134, 2009
 84. Slaets E, Carmeliet G, Naert I, et al: Early trabecular bone healing around titanium implants: a histologic study in rabbits. *J Periodontol* 78:510-517, 2007
 85. Sennerby L, Thomsen P, Ericson LE: A morphometric and biomechanic comparison of titanium implants inserted in rabbit cortical and cancellous bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 7:62-71, 1992
 86. Langhoff JD, Voelter K, Scharnweber D, et al: Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37:1125-1132, 2008
 87. Newman E, Turner AS, Wark JD: The potential of sheep for the study of osteopenia: current status and comparison with other animal models. *Bone* 16:277S-284S, 1995
 88. Martini L, Fini M, Giavaresi G, et al: Sheep model in orthopedic research: a literature review. *Comp Med* 51:292-299, 2001
 89. Eitel F, Klapp F, Jacobson W, et al: Bone regeneration in animals and in man. A contribution to understanding the relative value of animal experiments to human pathophysiology. *Arch Orthop Trauma Surg* 99:59-64, 1981
 90. Nafei A, Kabel J, Odgaard A, et al: Properties of growing trabecular ovine bone. Part II: architectural and mechanical properties. *J Bone Joint Surg Br* 82:921-927, 2000
 91. Scher E, Holmes S: Simplified transfer of intraoral bone grafts in ridge-augmentation procedures. *Implant Dent* 12:113-115, 2003
 92. Abrahamsson I, Berglundh T: Effects of different implant surfaces and designs on marginal bone-level alterations: a review. *Clin Oral Implants Res* 20 Suppl 4:207-215, 2009
 93. Zitzmann NU, Berglundh T: Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 35:286-291, 2008
 94. Slaets E, Carmeliet G, Naert I, et al: Early cellular responses in cortical bone healing around unloaded titanium implants: an animal study. *J Periodontol* 77:1015-1024, 2006
 95. Ferguson SJ, Langhoff JD, Voelter K, et al: Biomechanical comparison of different surface modifications for dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 23:1037-1046, 2008
 96. E.Davies J: Understanding Peri-Implant Endosseous Healing. *Journal of dental education* 67:932-949, 2003
 97. Wiskott HW, Belser UC: Lack of integration of smooth titanium surfaces: a working hypothesis based on strains generated in the surrounding bone. *Clin Oral Implants Res* 10:429-444, 1999
 98. Skalak R, Zhao Y: Interaction of force-fitting and surface roughness of implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2:219-224, 2000

99. De Smet E, Jaecques SV, Wevers M, et al: Effect of controlled early implant loading on bone healing and bone mass in guinea pigs, as assessed by micro-CT and histology. *Eur J Oral Sci* 114:232-242, 2006
100. Sul YT, Johansson C, Albrektsson T: A novel in vivo method for quantifying the interfacial biochemical bond strength of bone implants. *J R Soc Interface*, 2009
101. Schwarz F, Ferrari D, Herten M, et al: Effects of surface hydrophilicity and microtopography on early stages of soft and hard tissue integration at non-submerged titanium implants: an immunohistochemical study in dogs. *J Periodontol* 78:2171-2184, 2007
102. Schwarz F, Herten M, Sager M, et al: Histological and immunohistochemical analysis of initial and early subepithelial connective tissue attachment at chemically modified and conventional SLA titanium implants. A pilot study in dogs. *Clin Oral Investig* 11:245-255, 2007
103. Akagawa Y HR, Sato Y, Kamayama K: Comparison between freestanding and tooth-connected partially stabilized zirconia implants after two years' function in monkeys: a clinical and histologic study. *J Prosthet Dent*:551-558, 1998

6 Anhang

6.1 Tabellen

Tabelle A1: BIC Werte in Prozent (%) Gruppe 1

Implantat	Woc he	Sect or 1	Sect or 2	Sect or 3	Sect or 4	Sect or 5	Sect or 6	Ape x	Mean Cortic al	Mean Cancel lous	Total rightl	Total left
3416L8	2w	100	80	90	100	90		55	100	90	95	95
3416R5	2w		50	40	70	95	100	65	100	63.75		90
3417L3	2w	100	80	100	95	85	100	40	100	90	90	95
3418R1	2w	80	95		80	90	30	70	55	90	75	75
3419R8	2w		100	100	100	100		45		100	90	100
3420L6	2w	75	95		90	90	100	85	87.5	92.5		95
3420R3	2w	30		100	100	20	25	50	27.5	55	80	50
3421L7	2w	50	100	100	95	80	100	20	75	93.75	85	95
3421R4	2w	40		95	90	90	50	80	45	92.5	80	75
3422L2	2w	70		40	100		40	50	55	70	80	80
3423L9	2w		20	90	80	90		90		70	55	90
3423R6	2w	85	100	95	70	80	70	90	77.5	86.25	95	75
3411L8	8w		95	70	85	70	40	80	40	80		65
3411R5	8w	45	60	60	60	35	15	90	30	53.75	60	40
3413L3	8w	65	85			75	80	20	72.5	80	70	60
3414R1	8w	55			85	35	50	85	52.5	30		55
3415R8	8w	60	100	100	85	65	40	45	50	87.5	85	70
3424L6	8w	15	80	100	90	95	90	80	52.5	91.25	65	90
3424R3	8w	40	30	55	90	100	90	80	65	68.75	40	95
3425L7	8w	95	90	80	85	80	90	80	92.5	83.75	90	80
3425R4	8w	95	85	60	55	35	25	95	60	58.75	75	30
3426L2	8w	60	40	100	95	70	100	80	80	76.25	65	85
3427L9	8w		30	40	70	25	100	50	100	41.25	30	65
3427R6	8w	65	90	65	90	90	30	80	47.5	83.75	75	75
3408L7	52w	95	100	100	55	70	100	25	97.5	81.25	100	75
3407L6	52w	65	90	100	100	80	60	80	62.5	92.5	85	80
3403R5	52w	75	35	20	30	30	90	40	82.5	28.75	45	50
3408R4	52w	80	90	100	100	90	80	95	80	95	90	90
3407R3	52w	70	100	50	70	30	95	75	82.5	62.5	75	65
3404L3	52w	90	100	100	100	75	90	65	90	93.75	95	90
3406R8	52w	90	70	50	55	95	95	55	92.5	67.5	80	70
3405R1	52w	100	90	55	100	100	100	70	100	86.25	80	100
3403L8	52w	90	75	25	25	30	100	40	95	38.75	60	50
3409L2	52w	50	95	100			65	90	57.5	48.75	85	65
3410L9	52w		85	90	50	50		40		68.75	85	65

Tabelle A2: BIC Werte in Prozent (%) Gruppe 2

Implant at	Woc he	Sect or 1	Sect or 2	Sect or 3	Sect or 4	Sect or 5	Sect or 6	Ape xl	Mean Cortic al	Mean Cancel lous	Total rightl	Total left
3416L9	2w		80	85	85	75		70		81.25	80	80
3416R6	2w	100	90	100	80	70	100	70	100	85	95	85
3417L4	2w	60	95		80	80	90	75	75	87.5		85
3417R7	2w	100	85	80	85	90	70	15	85	85	90	80
3418R2	2w	40	100	85	60	90	100	40	70	83.75	75	85
3419L6	2w	100	70	70	100	65	80	60	90	76.25	80	80
3418R9	2w		35	10	25	20		0		22.5	20	10
3420L1	2w	100		80			60	100	80	80	95	
3421L8	2w		60	70	90	40	100	80	100	65		75
3421R5	2w	95	95	45	100	35	20	20	57.5	68.75	80	45
3422L3	2w	65		85	95	75	95	60	80	85	70	85
3423R1	2w	25				95	75	100	50	95	50	65
3411L9	8w		75	40	70	55	90	40	90	60	60	70
3411R6	8w	15	50	75	35	90	75	90	45	62.5	50	65
3413L4	8w	90	60	80	100	90	50	45	70	82.5	75	85
3413R7	8w	60	80	80	90	70	70	70	65	80	80	85
3414R2	8w	80	55	50	65	60	50	90	65	57.5	60	60
3415L6	8w	50	100	100		70	60	85	55	85	85	
3415R9	8w	90	75	75	60	65		90	90	68.75	80	
3424L1	8w	15					65	80	40		25	
3425L8	8w	80	100	80	95	75	65	75	72.5	87.5	85	80
3425R5	8w	30			95	90	75	60	52.5	46.25		90
3426L3	8w	55	100	100	100	85	80	55	67.5	96.25	85	90
3427R1	8w	35	65		80		65	90	50	72.5	55	70
3408L8	52w	95	100	100	55	70	100	25	97.5	81.25	100	75
3408R5	52w	65	90	100	100	80	60	80	62.5	92.5	85	80
3403R6	52w	75	35	20	30	30	90	40	82.5	28.75	45	50
3404L4	52w	80	90	100	100	90	80	95	80	95	90	90
3407L1	52w	70	100	50	70	30	95	75	82.5	62.5	75	65
3406R9	52w	90	100	100	100	75	90	65	90	93.75	95	90
3406L6	52w	90	70	50	55	95	95	55	92.5	67.5	80	70
3405R2	52w	100	90	55	100	100	100	70	100	86.25	80	100
3403L9	52w	90	75	25	25	30	100	40	95	38.75	60	50
3410R1	52w	50	95	100			65	90	57.5	48.75	85	65
3409L3	52w		85	90	50	50		40		68.75	85	65
3410R7	52w	95	100	100	55	70	100	25	97.5	81.25	100	75

Tabelle A3: BIC Werte in Prozent (%) Gruppe 3

Implant at	Woc he	Sect or 1	Sect or 2	Sect or 3	Sect or 4	Sect or 5	Sect or 6	Ape xl	Mean Cortic al	Mean Cancel lous	Total rightl	Total left
3416R8	2w	30	5	0	10	0		10	30	3.75	10	10
3417L6	2w	40	50	70	15	35	35	20	37.5	42.5	60	25
3417R3	2w	100	40	25	10	60	100		100	33.75	55	55
3418L1	2w	45					75	0	60			
3418R4	2w	40	30		15	10	40	5	40	21.25		20
3419L8	2w	95	10	10	15	10		10	95	11.25	40	15
3420L3	2w	80	35		0	0	35	10	57.5	17.5	75	10
3420R6	2w	80	50	45	20	40	65	35	72.5	38.75	55	40
3421R7	2w	85	10	5	55	50	30	15	57.5	30	30	45
3422L5	2w	80	40		0	0	90	30	85	20		30
3422R2	2w	35	60		0	30	45	20	40	37.5		25
3423R9	2w	95	10	25	45	40		0	95	30	35	
3411R8	8w	40	10	10		5	10	25	25	7.5	20	
3413L6	8w	5	35	20	5	20	30	10	17.5	20	30	20
3413R3	8w	75			75	25	35	0	55	25		40
3414L1	8w	30			10	35	80	30	55	11.25		40
3414R4	8w	40	25	30	35	25	10		25	28.75	30	25
3415L8	8w		10	10	0	10	30	80	30	7.5		10
3424L3	8w	60	5	5			60	30	60	2.5	20	
3424R6	8w	25	45	55	60	40	60	70	42.5	50	40	50
3425R7	8w	100	20	40	35	65	65	20	82.5	40	50	55
3426L5	8w	10	60	25	20	20	50	70	30	31.25	25	25
3426R2	8w	40	30		40	45	40	50	40	36.25		40
3427R9	8w	65	35	50	25	35		25	65	36.25	30	50
3407L3	52w	35	50	25	65	50	25	65	30	47.5	35	45
3407R6	52w	40	40	35	40	60	55	70	47.5	43.75	40	50
3403R8	52w	15	20	40	20	10		20	7.5	22.5	25	10
3408R7	52w		90	90	45	80	70	75	70	76.25		65
3404L6	52w	10	35	50	80	60	60	80	35	56.25	30	65
3404R2	52w	80	50	95	70	90	70	90	75	76.25	75	75
3406L8	52w	30	60	75	40	60	25	60	27.5	58.75	55	40
3405L1	52w	50	60				35	40	42.5	30	55	55
3405R4	52w	45	35			60	45	80	45	47.5	30	55
3409R2	52w	40	20	25		55	65	65	52.5	38.75	30	
3409L5	52w	50	55	65	45	20	50	50	50	46.25	55	40

Tabelle A4: BIC Werte in Prozent (%) Gruppe 4

Implanta t	Woc he	Sect or 1	Sect or 2	Sect or 3	Sect or 4	Sect or 5	Sect or 6	Ape xl	Mean Cortic al	Mean Cancel lous	Total rightl	Total left
3416L1	2w	50	80		80	75	100	80	75	78.75	60	85
3416R4	2w	100	70		50		100	70	100	60	85	80
3417L8	2w		50	100	90	70		60		77.5		
3418L3	2w	50	100		100	90	80	0	65	97.5		90
3418R6	2w	50	85	90	60	90		40	50	81.25	80	
3419L4	2w	35	50	70	100	100	100	90	67.5	80	50	100
3419R7	2w		90	90	90	80	100	70	100	87.5	85	85
3420R2	2w	100	75	95	100	95	100	90	100	91.25	90	100
3421R9	2w	45	90	85	85	60		20	45	80	75	
3422L7	2w	100	45	80	75	75		70	100	68.75	75	75
3423L2	2w	50			95	90	65	85	57.5	92.5		85
3423R5	2w	100	65	85		85	50	75	75	80	85	75
3411L1	8w	10					50	45	30			30
3411R4	8w	50	80	50	90	80	65	60	57.5	75	70	80
3413L8	8w	75	60	80	70	65		20	75	68.75	75	65
3414L3	8w	65	40	80	70	90	20	85	42.5	70	60	60
3414R6	8w		75	70	80	80	65	45	65	76.25	75	70
3415L4	8w	75	50			70	80	35	77.5	60		80
3415R7	8w	60	85	85	80	80	65	90	62.5	82.5	80	70
3424R2	8w	35	50		30		35	95	35	40	55	35
3425R9	8w	85	65	40	75	60	100	55	92.5	60	60	80
3426L7	8w	100	45	100	90	90	60	95	80	81.25	80	80
3427L2	8w	90		95	100		85	60	87.5	97.5	85	90
3427R5	8w	70	60	75	90	95	85	70	77.5	80	70	90
3407R2	52w	90			55	50	50	65	70	26.25		50
3403R4	52w	95	100		100	80	70	70	82.5	70	100	85
3408R9	52w		100	90	65	85		90		85	95	85
3404L8	52w	100	45	20	50	100	90	30	95	53.75	55	80
3405R6	52w	80	100		100	100	85	80	82.5	75	95	95
3406R7	52w	90	100	40	10	30	95	30	92.5	45	75	45
3406L4	52w	95	55	35	100	90	90	70	92.5	70	60	95
3403L1	52w	45				75	95	65	70	37.5	50	85
3405L3	52w	75	100		80	95	80	75	77.5	93.75	80	85
3410R5	52w	80	85	100	65	80	20		50	82.5	90	55
3409L7	52w	100	100	65	40	80		60	50	71.25	85	70
3410L2	52w	95	90	100		85	55	65	75	90	95	65

Tabelle A5: BIC Werte in Prozent (%) Gruppe 5

Implantat	Woch	Sector 1	Sector 2	Sector 3	Sector 4	Sector 5	Sector 6	Apxl	Mean Cortical	Mean Cancellous	Total rightl	Total left
3416R3	2w	40	40	15		30	55	10	47.5	28.75	30	
3417L7	2w	100	35	30	15	40		20	100	30	50	35
3418L8	2w		50	45	30	50		10		43.75		35
3418R5	2w	100	40	25	80	20		10	100	41.25	55	50
3419L3	2w	100	40		90	60	100	15	100	57.5	65	85
3420L4	2w	50	75	25		10	100	20	75	30	55	
3420R7	2w	100	35	10	55	40	35	10	67.5	35	45	45
3421R2	2w	100			40	30	45	25	72.5	35		35
3422L6	2w	100	40	5	30	75	70	20	85	37.5	40	50
3422R9	2w		0	5	20	35		10		15	5	40
3423L1	2w	35			15	45	55	10	45	30		40
3423R4	2w	100	35		80	70	25	30	62.5	55	70	60
3411R3	8w	30	25	25	50	10	40	30	35	27.5	30	30
3413L7	8w	100	35	5	55	65	60	10	80	40	40	70
3414L8	8w	50	10	40	25	25	35	35	42.5	25	35	30
3414R5	8w	40	0	0	50	45		55	40	23.75	15	
3415L3	8w	65	45	50		70	50	65	57.5	58.75	50	
3424L4	8w	55	40		20	15	85	50	70	18.75		35
3424R7	8w	60	20	20	15	15	70	25	65	17.5	30	30
3425R2	8w	25	30	5	10	25	10	15	17.5	17.5	20	10
3426L6	8w	95	5	30	50	95	100	40	97.5	45	40	80
3426R9	8w		90	90	45	50		55		68.75	90	
3427L1	8w	0		30			10	25	5	7.5	20	
3427R4	8w	10	40	15	0	20	10	35	10	18.75	20	5
3407L4	52w	65	70	45	50	45	30	60	47.5	52.5	60	45
3407R7	52w	60	70	60	65	35	30	80	45	57.5	65	45
3408R2	52w	80	70	70			30	80	55	35	70	40
3404L7	52w		65	75	85	95	75	75	75	80	65	85
3404R3	52w	45	80	70	50	75	45	80	45	68.75	65	55
3406L3	52w	50	60	60	20	45	25	40	37.5	46.25	55	30
3405L8	52w		70	80	55	70	30	95	30	68.75	75	50
3405R5	52w	75	45	50	90	80	45	50	60	66.25	55	75
3403R3	52w	10	10	5	15	10	10	10	10	10	10	10
3409R9	52w		45	60	40	20		25		41.25	45	25
3409L6	52w		40	15	40	40	90	20	90	33.75	40	50
3410L1	52w	0				15	10	0	5	7.5	0	15

Tabelle A6: BIC Werte in Prozent (%) Gruppe 6

Implant	Woch	Sector 1	Sector 2	Sector 3	Sector 4	Sector 5	Sector 6	Apex	Mean Cortical	Mean Cancellous	Total right	Total left
3416R7	2w	90	25		25	60		10	90	33.75		
3417L5	2w	90	80	15	10	25	55	15	72.5	32.5	60	30
3417R2	2w	100	70			75	100	25	100	72.5		
3418L6	2w	30	35	50	45	40		30	30	42.5	40	
3418R9	2w		35	10	25	20		0		22.5	20	10
3419L7	2w	100	20	35	15	20	45	5	72.5	22.5	40	20
3420L2	2w	100	60	65	45	25	100	10	100	48.75	70	50
3420R5	2w	20	20	5	30	65	35	30	27.5	30	20	40
3421L3	2w	55	55	40			50	15	52.5	47.5	50	
3422L4	2w	100	5	20		40	80	10	90	26.25	35	
3422R1	2w	50					20	20	35			50
3423R8	2w	70	0	20	25	25			70	17.5	25	25
3411R7	8w		15	15	15	45	30	50	30	22.5		35
3413L5	8w	30	5	5	0	5	20	0	25	3.75	15	15
3413R2	8w	45	45	45		50	60	10	52.5	47.5	45	55
3414L6	8w	100	15	50	50	20	80	35	90	33.75	50	50
3414R9	8w	65	15	20	30	35	50	25	57.5	25	15	35
3415L7	8w	60	5	10	10	20	50	85	55	11.25	25	35
3424L2	8w	80					80	20	80	0		60
3424R5	8w	20	0	20	30	35	25	10	22.5	21.25	15	25
3425L3	8w	90	20	10		35	20	5	55	25	35	
3426L4	8w	25	60	25		50	35	20	30	46.25	15	
3426R1	8w	30			30		80	25	55	15	40	40
3427R8	8w	75	40	35	25	30	60	20	67.5	32.5	45	30
3404L5	52w	35	40	45	60	50	70	55	52.5	48.75	40	60
3407L2	52w	30	35	45		45	35	95	32.5	42.5	35	50
3408L3	52w	55	55	70	80	80	30	25	42.5	71.25	60	65
3407R5	52w	35	30	50	80	65	75	80	55	56.25	40	75
3404R7	52w	25	70	95	75	100	60	75	42.5	85	65	80
3406L7	52w	25	40	50	80	35	30	40	27.5	51.25	40	50
3405R9	52w	60	50	45	100	70	50	90	55	66.25	50	75
3405L6	52w	75	75	80	60	45	15	85	45	65	75	40
3403R7	52w	30	35	20	25	15	5	15	17.5	23.75	30	15
3409R1	52w	25			55	45	80		52.5	25	40	55
3409L4	52w	75	50			10	10	20	42.5	30		15

Tabelle B.1: BIC Messung in Sektoren/Mittelwerte in Prozent (%)

Group	Sector 1 (Cortical Right)	Sector 2 (Cancellous Right)	Sector 3 (Cancellous Right)	Sector 4 (Cancellous Left)	Sector 5 (Cancellous Left)	Sector 6 (Cortical Left)	Mean Cancellous Right	Mean Cortical Right	Mean Cancellous Left	Mean Cortical Left	Mean Cancellous s Left	Mean Cortical s	Apex
G1	2w	70.0±25.1	80.0±27.7	85.0±24.0	89.2±11.4	82.7±21.6	68.3±32.6	70.0±25.1	79.0±23.8	68.3±32.6	86.7±11.0	72.3±25.6	61.7±22.1
	8w	59.5±24.0	71.4±26.6	73.0±21.2	80.9±13.2	64.6±26.0	62.5±32.0	59.5±24.0	72.7±19.9	62.5±32.0	72.5±18.1	61.9±21.0	72.1±22.0
	52w	80.5±15.5	84.6±19.2	71.8±32.3	68.5±29.1	65.0±27.9	87.5±14.6	80.5±15.5	78.2±23.9	87.5±14.6	66.8±26.7	84.0±14.3	61.4±23.0
G2	2w	76.1±29.5	78.9±20.9	71.0±25.8	80.0±22.6	66.8±24.7	79.0±25.0	76.1±29.5	76.4±20.6	79.0±25.0	74.1±19.1	78.8±16.5	57.5±32.4
	8w	54.6±28.2	76.0±19.0	75.6±19.9	79.0±21.3	75.0±13.1	67.7±12	54.6±28.2	75.3±17.0	67.7±12	76.8±13.2	63.5±16.0	72.5±18.4
	52w	74.6±23.5	84.4±18.6	70.0±28.1	75.6±25.2	88.2±19.9	74.6±24.4	74.6±23.5	73.0±22.0	74.6±24.4	84.1±19.7	72.3±24.8	63.8±17.7
G3	2w	67.1±26.7	30.9±19.3	25.7±24.7	16.8±17.9	25.0±21.8	57.2±26.1	67.1±26.7	31.1±20.1	57.2±26.1	20.9±17.5	64.2±24.9	14.1±11.4
	8w	44.6±28.4	27.5±17.2	27.2±18.0	30.5±28.9	29.6±16.9	42.7±22.5	44.6±28.4	27.5±15.2	42.7±22.5	28.9±17.5	44.0±19.7	37.3±26.4
	52	39.5±19.6	46.8±20.2	55.6±26.9	50.6±19.5	54.5±24.1	50.0±17.6	39.5±19.6	50.5±20.9	50.0±17.6	53.3±18.4	43.9±19.1	63.2±20.2
G4	2w	68.0±27.9	72.7±18.5	86.9±9.2	84.1±16.7	82.7±11.9	86.9±19.8	68.0±27.9	79.3±12.2	86.9±19.8	82.1±13.8	75.9±21.2	62.5±28.4
	8w	65.0±25.8	61.0±15.2	75.0±19.5	77.5±19.3	78.9±11.9	64.6±23.3	65.0±25.8	67.3±14.2	64.6±23.3	76.6±18.6	65.2±20.4	62.9±24.6
	52w	85.9±15.9	87.5±20.6	64.3±33.2	66.5±29.5	79.2±20.4	73.0±24.5	85.9±15.9	64.8±32.0	73.0±24.5	74.0±21.9	76.1±15.5	63.6±18.6
G5	2w	82.5±28.4	39.0±18.2	20.0±139	45.5±28.8	42.1±19.4	60.6±27.8	82.5±28.4	31.3±13.8	60.6±27.8	41.7±19.5	75.5±20.7	15.8±7.0
	8w	48.2±31.7	30.9±24.7	28.2±25.6	32.0±20.2	39.6±27.7	47.0±32.1	48.2±31.7	27.1±22.6	47.0±32.1	37.5±22.9	47.3±29.7	36.7±16.0
	52w	48.1±29.1	56.8±20.2	53.6±24.0	51.0±24.5	48.2±28.3	38.2±24.8	48.1±29.1	55.2±21.1	38.2±24.8	48.0±25.6	45.5±25.2	51.3±31.9
G6	2w	73.2±30.0	36.8±26.3	28.9±20.0	27.5±12.5	39.5±20.3	60.6±29.7	73.2±30.0	34.5±20.7	60.6±29.7	36.5±17.4	67.3±27.3	15.5±9.9
	8w	56.4±28.0	22.0±19.7	23.5±15.3	23.8±15.3	32.5±14.4	49.2±23.2	56.4±28.0	19.0±16.3	49.2±23.2	30.9±13.6	51.7±21.5	25.4±23.1
	52w	42.7±19.8	48.0±15.1	55.6±22.4	68.3±21.4	50.9±26.7	41.8±26.8	42.7±19.8	51.5±17.4	41.8±26.8	55.9±25.0	42.3±12.1	58.0±30.9

Sector1=Cortical Right; Sector2=Cancellous Right, Sector3= Cancellous Right; Sector4=Cancellous Left; Sector5=Cancellous Left; Sector6=Cortical Left

Mean Cortical Right=Sector1

Mean Cortical Left=Sector6

Mean Cancellous Right=Mean Of Sector2 and Sector3

Mean Cancellous Left=Mean Of Sector4 and Sector5

Mean Cortical= Mean Of Sector1 And Sector6

Mean Cancellous= Mean Of Sector2, Sector3, Sector4, Sector5

Tabelle B2: BIC Messung von 3 Implantatwindungen rechts (Total Right) und 3 Implantatwindungen links (Total Left)/Mittelwerte in Prozent (%)* :

Group		Total Right	Total Left
G1	2w	82.5±113.8	84.6±14.2
	8w	65.5±18.6	67.5±19.5
	52w	80.0±15.7	72.7±16.2
G2	2w	73.5±23.0	70.5±23.4
	8w	67.3±19.2	77.2±11.2
	52w	75.0±14.6	80.0±14.3
G3	2w	45.0±20.4	27.5±15.1
	8w	30.6±10.2	35.5±14.8
	52	43.0±16.2	50.0±18.1
G4	2w	76.1±13.2	86.1±27.9
	8w	71.0±9.9	69.2±19.4
	52w	80.0±17.7	74.6±17.2
G5	2w	46.11±197	47.5±15.5
	8w	35.5±21.0	36.3±26.3
	52w	50.4±23.5	43.8±22.2
G6	2w	40.0±17.5	32.1±15.2
	8w	30.0±14.5	38.0±13.8
	52w	47.5±14.6	52.7±22.3

*Messung ist unabhängig von Sektoren und Knochenqualität

Total Right=BIC von 3 Implantatwindungen rechts

Total Left=BIC von 3 Implantatwindungen links

Tabellen C1: Werte und Signifikanzen für „Total Right“* P<0.05

Gruppe 1

Group	Time	Mean Value	G1-2w	G1-8w	G1-52w
			82.5	65.5	80.0
G1	2w	82.5	-	1.000	1.000
	8w	65.5	1.000	-	1.000
	52w	80.0	1.000	1.000	-
G2	2w	73.5	1.000	1.000	1.000
	8w	67.3	1.000	1.000	1.000
	52w	75.0	1.000	1.000	1.000
G3	2w	45.0	.001	.282	.004
	8w	30.6	.000	.000	.000
	52w	43.0	.000	.061	.000
G4	2w	76.1	1.000	1.000	1.000
	8w	71.0	1.000	1.000	1.000
	52w	80.0	1.000	1.000	1.000
G5	2w	46.1	.001	.318	.004
	8w	35.5	.000	.001	.000
	52w	50.4	.004	.939	.010
G6	2w	40.0	.000	.022	.000
	8w	30.0	.000	.000	.000
	52w	47.5	.002	.429	.005

Gruppe 2

Group	Time	Mean Value	G2-2w	G2-8w	G2-52w
			73.5	67.3	75.0
G1	2w	82.5	1.000	1.000	1.000
	8w	71.0	1.000	1.000	1.000
	52w	80.0	1.000	1.000	1.000
G2	2w	73.5	-	1.000	1.000
	8w	67.3	1.000	-	1.000
	52w	75.0	1.000	1.000	-
G3	2w	45.0	.102	.962	.032
	8w	30.6	.000	.002	.000
	52w	43.0	.019	.246	.004
G4	2w	76.1	1.000	1.000	1.000
	8w	65.5	1.000	1.000	1.000
	52w	80.0	1.000	1.000	1.000
G5	2w	46.1	.112	1.000	.033
	8w	35.5	.000	.004	.000
	52w	50.4	.334	1.000	.099
G6	2w	40.0	.006	.090	.001
	8w	30.0	.000	.000	.000
	52w	47.5	.150	1.000	.044

Gruppe 3

Group	Time	Mean Value	G3-2w	G3-8w	G3-52w
			45.0	30.6	43.0
G1	2w	82.5	.001	.000	.000
	8w	71.0	.282	.000	.061
	52w	80.0	.004	.000	.000
G2	2w	73.5	.102	.000	.019
	8w	67.3	.962	.002	.246
	52w	75.0	.032	.000	.004
G3	2w	45.0	-	1.000	1.000
	8w	30.6	1.000	-	1.000
	52w	43.0	1.000	1.000	-
G4	2w	76.1	.045	.000	.008
	8w	65.5	1.000	.006	.638
	52w	80.0	.004	.000	.000
G5	2w	46.1	1.000	1.000	1.000
	8w	35.5	1.000	1.000	1.000
	52w	50.4	1.000	1.000	1.000
G6	2w	40.0	1.000	1.000	1.000
	8w	30.0	1.000	1.000	1.000
	52w	47.5	1.000	1.000	1.000

* Total Right= BIC von 3 Implantatwindungen rechts

Werte und Signifikanzen für „Total Right“* P<0.05

Gruppe 4

Group	Time		G4-2w	G4-8w	G4-52w
		Mean Value	76.1	71.0	80.0
G1	2w	82.5	1.000	1.000	1.000
	8w	65.5	1.000	1.000	1.000
	52w	80.0	1.000	1.000	1.000
G2	2w	73.5	1.000	1.000	1.000
	8w	67.3	1.000	1.000	1.000
	52w	75.0	1.000	1.000	1.000
G3	2w	45.0	.045	1.000	.004
	8w	30.6	.000	.006	.000
	52w	43.0	.008	.638	.000
G4	2w	76.1	-	1.000	1.000
	8w	71.0	1.000	-	1.000
	52w	80.0	1.000	1.000	-
G5	2w	46.1	.049	1.000	.004
	8w	35.5	.000	.016	.000
	52w	50.4	.146	1.000	.010
G6	2w	40.0	.003	.248	.000
	8w	30.0	.000	.001	.000
	52w	47.5	.065	1.000	.005

Gruppe 5

Group	Time		G5-2w	G5-8w	G5-52w
		Mean Value	46.1	35.5	50.4
G1	2w	82.5	.001	.000	.004
	8w	71.0	.318	.001	.939
	52w	80.0	.004	.000	.010
G2	2w	73.5	.112	.000	.334
	8w	67.3	1.000	.004	1.000
	52w	75.0	.033	.000	.099
G3	2w	45.0	1.000	1.000	1.000
	8w	30.6	1.000	1.000	1.000
	52w	43.0	1.000	1.000	1.000
G4	2w	76.1	.049	.000	.146
	8w	65.5	1.000	.016	1.000
	52w	80.0	.004	.000	.010
G5	2w	46.1	-	1.000	1.000
	8w	35.5	1.000	-	1.000
	52w	50.4	1.000	1.000	-
G6	2w	40.0	1.000	1.000	1.000
	8w	30.0	1.000	1.000	1.000
	52w	47.5	1.000	1.000	1.000

Gruppe 6

Group	Time		G6-2w	G6-8w	G6-52w
		Mean Value	40.0	30.0	47.5
G1	2w	82.5	.000	.000	.002
	8w	71.0	.022	.000	.429
	52w	80.0	.000	.000	.005
G2	2w	73.5	.006	.000	.150
	8w	67.3	.090	.000	1.000
	52w	75.0	.001	.000	.044
G3	2w	45.0	1.000	1.000	1.000
	8w	30.6	1.000	1.000	1.000
	52w	43.0	1.000	1.000	1.000
G4	2w	76.1	.003	.000	.065
	8w	65.5	.248	.001	1.000
	52w	80.0	.000	.000	.005
G5	2w	46.1	1.000	1.000	1.000
	8w	35.5	1.000	1.000	1.000
	52w	50.4	1.000	1.000	1.000
G6	2w	40.0	-	1.000	1.000
	8w	30.0	1.000	-	1.000
	52w	47.5	1.000	1.000	-

* Total Right= BIC von 3 Implantatwindungen rechts

Tabellen C2: Werte und Signifikanzen für „Total Left“* P<0.05

Gruppe 1

Group	Time		G1-2w	G1-8w	G1-52w
		Mean Value	84.6	67.5	72.7
G1	2w	84.6	-	1.000	1.000
	8w	67.5	1.000	-	1.000
	52w	72.7	1.000	1.000	-
G2	2w	70.5	1.000	1.000	1.000
	8w	77.2	1.000	1.000	1.000
	52w	80.0	1.000	1.000	1.000
G3	2w	27.5	.000	.000	.000
	8w	35.5	.000	.002	.001
	52w	50.0	.001	1.000	.577
G4	2w	86.1	1.000	1.000	1.000
	8w	69.2	1.000	1.000	1.000
	52w	74.6	1.000	1.000	1.000
G5	2w	47.5	.000	.735	.206
	8w	36.3	.000	.011	.003
	52w	43.8	.000	.086	.020
G6	2w	32.1	.000	.003	.001
	8w	38.0	.000	.009	.002
	52w	52.7	.004	1.000	1.000

Gruppe 2

Group	Time		G2-2w	G2-8w	G2-52w
		Mean Value	70.5	77.2	80.0
G1	2w	84.6	1.000	1.000	1.000
	8w	69.2	1.000	1.000	1.000
	52w	72.7	1.000	1.000	1.000
G2	2w	70.5	-	1.000	1.000
	8w	77.2	1.000	-	1.000
	52w	80.0	1.000	1.000	-
G3	2w	27.5	.000	.000	.000
	8w	35.5	.002	.000	.000
	52w	50.0	1.000	.155	.017
G4	2w	86.1	1.000	1.000	1.000
	8w	67.5	1.000	1.000	1.000
	52w	74.6	1.000	1.000	1.000
G5	2w	47.5	.527	.053	.005
	8w	36.3	.008	.001	.000
	52w	43.8	.061	.005	.000
G6	2w	32.1	.002	.000	.000
	8w	38.0	.007	.000	.000
	52w	52.7	1.000	.372	.046

Gruppe 3

Group	Time		G3-2w	G3-8w	G3-52w
		Mean Value	27.5	35.5	50.0
G1	2w	84.6	.000	.000	.001
	8w	69.2	.000	.002	1.000
	52w	72.7	.000	.001	.577
G2	2w	70.5	.000	.002	1.000
	8w	77.2	.000	.000	.155
	52w	80.0	.000	.000	.017
G3	2w	27.5	-	1.000	.772
	8w	35.5	1.000	-	1.000
	52w	50.0	.772	1.000	-
G4	2w	86.1	.000	.000	.002
	8w	67.5	.000	.006	1.000
	52w	74.6	.000	.000	.218
G5	2w	47.5	1.000	1.000	1.000
	8w	36.3	1.000	1.000	1.000
	52w	43.8	1.000	1.000	1.000
G6	2w	32.1	1.000	1.000	1.000
	8w	38.0	1.000	1.000	1.000
	52w	52.7	.206	1.000	1.000

* Total Left= BIC von 3 Implantatwindungen links

Werte und Signifikanzen für „Total Left“* P<0.05

Gruppe 4

Group	Time		G4-2w	G4-8w	G4-52w
		Mean Value	86.1	69.2	74.6
G1	2w	84.6	1.000	1.000	1.000
	8w	67.5	1.000	1.000	1.000
	52w	72.7	1.000	1.000	1.000
G2	2w	70.5	1.000	1.000	1.000
	8w	77.2	1.000	1.000	1.000
	52w	80.0	1.000	1.000	1.000
G3	2w	27.5	.000	.000	.000
	8w	35.5	.000	.006	.000
	52w	50.0	.002	1.000	.218
G4	2w	86.1	-	1.000	1.000
	8w	69.2	1.000	-	1.000
	52w	74.6	1.000	1.000	-
G5	2w	47.5	.001	1.000	.071
	8w	36.3	.000	.024	.001
	52w	43.8	.000	.189	.005
G6	2w	32.1	.000	.007	.000
	8w	38.0	.000	.022	.000
	52w	52.7	.007	1.000	.543

Gruppe 5

Group	Time		G5-2w	G5-8w	G5-52w
		Mean Value	47.5	36.3	43.8
G1	2w	84.6	.000	.000	.000
	8w	69.2	.735	.011	.086
	52w	72.7	.206	.003	.020
G2	2w	70.5	.527	.008	.061
	8w	77.2	.053	.001	.005
	52w	80.0	.005	.000	.000
G3	2w	27.5	1.000	1.000	1.000
	8w	35.5	1.000	1.000	1.000
	52w	50.0	1.000	1.000	1.000
G4	2w	86.1	.001	.000	.000
	8w	67.5	1.000	.024	.189
	52w	74.6	.071	.001	.005
G5	2w	47.5	-	1.000	1.000
	8w	36.3	1.000	-	1.000
	52w	43.8	1.000	1.000	-
G6	2w	32.1	1.000	1.000	1.000
	8w	38.0	1.000	1.000	1.000
	52w	52.7	1.000	1.000	1.000

Gruppe 6

Group	Time		G6-2w	G6-8w	G6-52w
		Mean Value	32.1	38.0	52.7
G1	2w	84.6	.000	.000	.004
	8w	69.2	.003	.009	1.000
	52w	72.7	.001	.002	1.000
G2	2w	70.5	.002	.007	1.000
	8w	77.2	.000	.000	.372
	52w	80.0	.000	.000	.046
G3	2w	27.5	1.000	1.000	.206
	8w	35.5	1.000	1.000	1.000
	52w	50.0	1.000	1.000	1.000
G4	2w	86.1	.000	.000	.007
	8w	67.5	.007	.022	1.000
	52w	74.6	.000	.000	.543
G5	2w	47.5	1.000	1.000	1.000
	8w	36.3	1.000	1.000	1.000
	52w	43.8	1.000	1.000	1.000
G6	2w	32.1	-	1.000	1.000
	8w	38.0	1.000	-	1.000
	52w	52.7	1.000	1.000	-

* Total Left= BIC von 3 Implantatwindungen links

Tabellen C3: Werte und Signifikanzen für „Mean Cancellous“* P<0.05

Gruppe 1

Group	Time		G1-2w	G1-8w	G1-52w
		Mean Value	82.8	69.6	69.4
G1	2w	82.8	-	1.000	1.000
	8w	69.6	1.000	-	1.000
	52w	69.4	1.000	1.000	-
G2	2w	76.3	1.000	1.000	1.000
	8w	72.6	1.000	1.000	1.000
	52w	69.0	1.000	1.000	1.000
G3	2w	26.0	.000	.000	.000
	8w	24.7	.000	.000	.000
	52w	49.4	.003	.626	1.000
G4	2w	81.3	1.000	1.000	1.000
	8w	71.9	1.000	1.000	1.000
	52w	66.7	1.000	1.000	1.000
G5	2w	36.6	.000	.001	.004
	8w	30.7	.000	.000	.000
	52w	47.3	.001	.208	.598
G6	2w	36.0	.000	.001	.004
	8w	23.6	.000	.000	.000
	52w	51.4	.008	1.000	1.000

Gruppe 2

Group	Time		G2-2w	G2-8w	G2-52w
		Mean Value	76.3	72.6	69.0
G1	2w	82.8	1.000	1.000	1.000
	8w	71.9	1.000	1.000	1.000
	52w	69.4	1.000	1.000	1.000
G2	2w	76.3	-	1.000	1.000
	8w	72.6	1.000	-	1.000
	52w	69.0	1.000	1.000	-
G3	2w	26.0	.000	.000	.000
	8w	24.7	.000	.000	.000
	52w	49.4	.077	.477	1.000
G4	2w	81.3	1.000	1.000	1.000
	8w	69.6	1.000	1.000	1.000
	52w	66.7	1.000	1.000	1.000
G5	2w	36.6	.000	.001	.003
	8w	30.7	.000	.000	.000
	52w	47.3	.020	.154	.594
G6	2w	36.0	.000	.001	.003
	8w	23.6	.000	.000	.000
	52w	51.4	.186	1.000	1.000

Gruppe 3

Group	Time		G3-2w	G3-8w	G3-52w
		Mean Value	26.0	24.7	49.4
G1	2w	82.8	.000	.000	.003
	8w	71.9	.000	.000	.626
	52w	69.4	.000	.000	1.000
G2	2w	76.3	.000	.000	.077
	8w	72.6	.000	.000	.477
	52w	69.0	.000	.000	1.000
G3	2w	26.0	-	1.000	.435
	8w	24.7	1.000	-	.199
	52w	49.4	.435	.199	-
G4	2w	81.3	.000	.000	.006
	8w	69.6	.000	.000	1.000
	52w	66.7	.000	.000	1.000
G5	2w	36.6	1.000	1.000	1.000
	8w	30.7	1.000	1.000	1.000
	52w	47.3	.846	.400	1.000
G6	2w	36.0	1.000	1.000	1.000
	8w	23.6	1.000	1.000	.125
	52w	51.4	.193	.083	1.000

*Mittelwert von Sektor 2, Sektor 3, Sektor 4, Sektor 5

Werte und Signifikanzen für „Mean Cancellous“* P<0.05

Gruppe 4

Group	Time		G4-2w	G4-8w	G4-52w
		Mean Value	81.3	71.9	66.7
G1	2w	82.8	1.000	1.000	1.000
	8w	69.6	1.000	1.000	1.000
	52w	69.4	1.000	1.000	1.000
G2	2w	76.3	1.000	1.000	1.000
	8w	72.6	1.000	1.000	1.000
	52w	69.0	1.000	1.000	1.000
G3	2w	26.0	.000	.000	.000
	8w	24.7	.000	.000	.000
	52w	49.4	.006	1.000	1.000
G4	2w	81.3	-	1.000	1.000
	8w	71.9	1.000	-	1.000
	52w	66.7	1.000	1.000	-
G5	2w	36.6	.000	.002	.011
	8w	30.7	.000	.000	.000
	52w	47.3	.001	.457	1.000
G6	2w	36.0	.000	.002	.012
	8w	23.6	.000	.000	.000
	52w	51.4	.017	1.000	1.000

Gruppe 5

Group	Time		G5-2w	G5-8w	G5-52w
		Mean Value	36.6	30.7	47.3
G1	2w	82.8	.000	.000	.001
	8w	71.9	.001	.000	.208
	52w	69.4	.004	.000	.598
G2	2w	76.3	.000	.000	.020
	8w	72.6	.001	.000	.154
	52w	69.0	.003	.000	.594
G3	2w	26.0	1.000	1.000	.846
	8w	24.7	1.000	1.000	.400
	52w	49.4	1.000	1.000	1.000
G4	2w	81.3	.000	.000	.001
	8w	69.6	.002	.000	.457
	52w	66.7	.011	.000	1.000
G5	2w	36.6	-	1.000	1.000
	8w	30.7	1.000	-	1.000
	52w	47.3	1.000	1.000	-
G6	2w	36.0	1.000	1.000	1.000
	8w	23.6	1.000	1.000	.254
	52w	51.4	1.000	1.000	1.000

Gruppe 6

Group	Time		G6-2w	G6-8w	G6-52w
		Mean Value	36.0	23.6	51.4
G1	2w	82.8	.000	.000	.008
	8w	71.9	.001	.000	1.000
	52w	69.4	.004	.000	1.000
G2	2w	76.3	.000	.000	.186
	8w	72.6	.001	.000	1.000
	52w	69.0	.003	.000	1.000
G3	2w	26.0	1.000	1.000	.193
	8w	24.7	1.000	1.000	.083
	52w	49.4	1.000	.125	1.000
G4	2w	81.3	.000	.000	.017
	8w	69.6	.002	.000	1.000
	52w	66.7	.012	.000	1.000
G5	2w	36.6	1.000	1.000	1.000
	8w	30.7	1.000	1.000	1.000
	52w	47.3	1.000	.254	1.000
G6	2w	36.0	-	1.000	1.000
	8w	23.6	1.000	-	.050
	52w	51.4	1.000	.050	-

* Mittelwert von Sektor 2, Sektor 3, Sektor 4, Sektor 5

Tabellen C4: Werte und Signifikanzen für „Mean Cortical“* P<0.05

Gruppe 1

Group	Time		G1-2w	G1-8w	G1-52w
		Mean Value	72.3	61.9	84.0
G1	2w	72.3	-	1.000	1.000
	8w	61.9	1.000	-	1.000
	52w	84.0	1.000	1.000	-
G2	2w	78.8	1.000	1.000	1.000
	8w	63.5	1.000	1.000	1.000
	52w	72.3	1.000	1.000	1.000
G3	2w	64.2	1.000	1.000	1.000
	8w	44.0	.359	1.000	.003
	52w	43.9	.423	1.000	.004
G4	2w	75.9	1.000	1.000	1.000
	8w	65.2	1.000	1.000	1.000
	52w	76.1	1.000	1.000	1.000
G5	2w	75.5	1.000	1.000	1.000
	8w	47.3	1.000	1.000	.019
	52w	45.5	.716	1.000	.009
G6	2w	67.3	1.000	1.000	1.000
	8w	51.7	1.000	1.000	.082
	52w	42.3	.245	1.000	.002

Gruppe 2

Group	Time		G2-2w	G2-8w	G2-52w
		Mean Value	78.8	63.5	72.3
G1	2w	72.3	1.000	1.000	1.000
	8w	65.2	1.000	1.000	1.000
	52w	84.0	1.000	1.000	1.000
G2	2w	78.8	-	1.000	1.000
	8w	63.5	1.000	-	1.000
	52w	72.3	1.000	1.000	-
G3	2w	64.2	1.000	1.000	1.000
	8w	44.0	.031	1.000	.217
	52w	43.9	.039	1.000	.265
G4	2w	75.9	1.000	1.000	1.000
	8w	61.9	1.000	1.000	1.000
	52w	76.1	1.000	1.000	1.000
G5	2w	75.5	1.000	1.000	1.000
	8w	47.3	.143	1.000	.869
	52w	45.5	.073	1.000	.468
G6	2w	67.3	1.000	1.000	1.000
	8w	51.7	.544	1.000	1.000
	52w	42.3	.021	1.000	.146

Gruppe 3

Group	Time		G3-2w	G3-8w	G3-52w
		Mean Value	64.2	44.0	43.9
G1	2w	72.3	1.000	.359	.423
	8w	65.2	1.000	1.000	1.000
	52w	84.0	1.000	.003	.004
G2	2w	78.8	1.000	.031	.039
	8w	63.5	1.000	1.000	1.000
	52w	72.3	1.000	.217	.265
G3	2w	64.2	-	1.000	1.000
	8w	44.0	1.000	-	1.000
	52w	43.9	1.000	1.000	-
G4	2w	75.9	1.000	.069	.087
	8w	61.9	1.000	1.000	1.000
	52w	76.1	1.000	.063	.079
G5	2w	75.5	1.000	.110	.135
	8w	47.3	1.000	1.000	1.000
	52w	45.5	1.000	1.000	1.000
G6	2w	67.3	1.000	1.000	1.000
	8w	51.7	1.000	1.000	1.000
	52w	42.3	1.000	1.000	1.000

*Mittelwert von Sektor 1 und Sektor 6

Werte und Signifikanzen für „Mean Cortical“* P<0.05

Gruppe 4

Group	Time		G4-2w	G4-8w	G4-52w
		Mean Value	75.9	65.2	76.1
G1	2w	72.3	1.000	1.000	1.000
	8w	61.9	1.000	1.000	1.000
	52w	84.0	1.000	1.000	1.000
G2	2w	78.8	1.000	1.000	1.000
	8w	63.5	1.000	1.000	1.000
	52w	72.3	1.000	1.000	1.000
G3	2w	64.2	1.000	1.000	1.000
	8w	44.0	.069	1.000	.063
	52w	43.9	.087	1.000	.079
G4	2w	75.9	-	1.000	1.000
	8w	65.2	1.000	-	1.000
	52w	76.1	1.000	1.000	-
G5	2w	75.5	1.000	1.000	1.000
	8w	47.3	.305	1.000	.282
	52w	45.5	.158	1.000	.145
G6	2w	67.3	1.000	1.000	1.000
	8w	51.7	1.000	1.000	1.000
	52w	42.3	.046	1.000	.042

Gruppe 5

Group	Time		G5-2w	G5-8w	G5-52w
		Mean Value	75.5	47.3	45.5
G1	2w	72.3	1.000	1.000	.716
	8w	65.2	1.000	1.000	1.000
	52w	84.0	1.000	.019	.009
G2	2w	78.8	1.000	.143	.073
	8w	63.5	1.000	1.000	1.000
	52w	72.3	1.000	.869	.468
G3	2w	64.2	1.000	1.000	1.000
	8w	44.0	.110	1.000	1.000
	52w	43.9	.135	1.000	1.000
G4	2w	75.9	1.000	.305	.158
	8w	61.9	1.000	1.000	1.000
	52w	76.1	1.000	.282	.145
G5	2w	75.5	-	.447	.239
	8w	47.3	.447	-	1.000
	52w	45.5	.239	1.000	-
G6	2w	67.3	1.000	1.000	1.000
	8w	51.7	1.000	1.000	1.000
	52w	42.3	.075	1.000	1.000

Gruppe 6

Group	Time		G6-2w	G6-8w	G6-52w
		Mean Value	67.3	51.7	42.3
G1	2w	72.3	1.000	1.000	.245
	8w	65.2	1.000	1.000	1.000
	52w	84.0	1.000	.082	.002
G2	2w	78.8	1.000	.544	.021
	8w	63.5	1.000	1.000	1.000
	52w	72.3	1.000	1.000	.146
G3	2w	64.2	1.000	1.000	1.000
	8w	44.0	1.000	1.000	1.000
	52w	43.9	1.000	1.000	1.000
G4	2w	75.9	1.000	1.000	.046
	8w	61.9	1.000	1.000	1.000
	52w	76.1	1.000	1.000	.042
G5	2w	75.5	1.000	1.000	.075
	8w	47.3	1.000	1.000	1.000
	52w	45.5	1.000	1.000	1.000
G6	2w	67.3	-	1.000	1.000
	8w	51.7	1.000	-	1.000
	52w	42.3	1.000	1.000	-

* Mittelwert von Sektor 1 und Sektor 6

Tabelle D1: Ergebnisse der histomorphometrischen Auswertung eines definierten Referenzbereiches im Implantat-Interface und Implantat-Surrounding in Bezug auf das Gesamtbild/Mittelwerte in Prozent(%)

Group	OldMatrix		NewMatrix		BoneMarrow		Rest Area (Exclusively Implant-Interface Respectively Implant-Surrounding)	
	Interface	Surrounding	Interface	Surrounding	Interface	Surrounding	Interface	Surrounding
G1	2w 8w 52w	2.0±1.4 0.6±0.4 3.3±0.9	3.0±1.0 1.8±0.7 4.5±1.2	1.3±0.5 2.8±0.8 0.2±0.2	1.8±0.8 1.6±0.7 1.5±0.9	2.5±1.0 1.9±1.1 2.2±1.2	95.1±0.2 95.0±0.6 95.0±0.2	93.3±0.6 93.2±0.4 93.1±0.2
	2w 8w 52w	2.0±1.1 0.5±4.2 3.4±0.9	3.4±1.3 1.8±0.9 4.8±1.4	1.2±0.6 2.8±0.5 0.3±0.2	1.9±0.7 1.6±0.5 1.3±1.0	2.5±1.1 1.9±1.1 1.9±1.4	95.0±0.2 95.0±0.2 95.1±0.1	93.1±0.0 93.1±0.0 93.1±0.0
	2w 8w 52w	1.8±0.7 0.8±0.6 3.8±0.3	3.4±1.2 2.1±0.8 5.5±1.0	1.0±0.4 2.6±0.5 0.3±0.2	2.3±0.6 1.7±0.6 0.8±0.3	2.4±1.2 2.2±1.0 1.1±0.9	95.0±0.3 95.0±0.0 95.0±0.1	93.1±0.0 93.1±0.0 93.1±0.3
G4	2w 8w 52w	1.7±0.8 0.6±0.4 3.5±0.9	3.3±1.1 1.9±0.8 5.1±1.2	1.3±0.5 2.7±0.7 0.3±0.2	1.7±0.7 1.7±0.7 1.1±0.9	2.3±0.9 2.0±0.9 1.5±1.2	94.9±0.6 95.1±0.2 95.1±0.2	93.1±0.0 93.1±0.0 93.1±0.0
	2w 8w 52w	1.9±0.5 1.0±0.6 4.0±0.3	3.2±0.8 1.9±0.8 5.5±1.3	1.2±0.3 2.3±0.5 0.4±0.2	1.9±0.4 1.6±0.6 0.7±0.2	2.4±0.8 2.0±1.0 1.1±1.2	95.0±0.3 95.1±0.2 95.0±0.1	93.1±0.0 93.1±0.1 93.1±0.0
	2w 8w 52w	1.9±0.7 1.2±0.5 3.8±0.5	3.2±1.3 2.3±1.1 5.4±1.3	1.1±0.3 2.3±0.5 0.3±0.2	1.9±0.6 1.4±0.6 0.8±0.5	2.2±1.0 1.9±1.0 1.3±1.3	95.0±0.3 95.1±0.3 95.1±0.2	93.1±0.0 93.2±0.1 93.1±0.0

Tabelle D2: Ergebnisse der histomorphometrischen Auswertung eines definierten Referenzbereichs im Implantat-Interface und Implantat-Surrounding unter Beachtung eines reduzierten Auswertungsbereichs aufgrund der Implantatwindungen im Implantat-Interface/Mittelwerte in Prozent(%)

Group		Old Matrix		New Matrix		Bone Marrow	
		Interface	Surrounding	Interface	Surrounding	Interface	Surrounding
G1	2w	39.2	44.8	25.5	17.9	35.3	37.3
	8w	12.2	26.5	57.1	41.2	32.7	27.9
	52w	66	65.2	4	2.9	30	31.9
G2	2w	40	49.3	24	14.5	38	36.2
	8w	10	26.1	56	44.9	32	27.5
	52w	69.4	69.6	6.1	2.9	26.5	27.5
G3	2w	36	49.3	20	15.9	46	34.8
	8w	16	30.4	52	36.2	34	31.9
	52w	76	79.7	6	4.3	16	15.9
G4	2w	34.7	47.8	26.5	17.4	34.7	33.3
	8w	12	27.5	54	44.9	34	29
	52w	71.4	73.9	6.1	4.3	15.9	21.7
G5	2w	38	46.4	24	18.8	38	34.8
	8w	20.4	27.5	46.9	42	32.7	29
	52w	80	79.7	8	2.9	14	15.9
G6	2w	38	46.4	22	20.3	38	31.9
	8w	24.5	33.8	46.9	38.2	28.6	27.9
	52w	77.6	78.3	6.1	2.9	16.3	18.8

Tabellen E1: Ergebnisse der Removal Torque-Tests

	Removal Torque (Nmm)			Stiffness (Nmm/°)		
Group	Average	STDEV	STDERR	Average	STDEV	STDERR
	2 weeks			2 weeks		
1	452.3	100.5	29.0	155.5	33.5	9.7
2	516.5	159.8	46.1	155.9	31.4	9.1
3	251.5	121.3	35.0	125.6	61.9	17.9
4	450.8	130.9	37.8	140.0	31.6	9.1
5	277.4	110.6	31.9	117.4	47.4	13.7
6	274.4	77.5	22.4	123.5	49.5	14.3

	Removal Torque (Nmm)			Stiffness (Nmm/°)		
Group	Average	STDEV	STDERR	Average	STDEV	STDERR
	8 weeks			8 weeks		
1	1055.6	135.7	39.2	180.9	15.8	4.5
2	920.4	253.6	73.2	186.7	35.1	10.1
3	283.3	81.6	23.6	105.3	38.1	11.0
4	1035.0	157.2	45.4	194.2	23.8	6.9
5	290.5	101.5	29.3	109.1	30.0	8.7
6	267.7	71.2	20.5	119.9	53.8	15.5

	Removal Torque (Nmm)			Stiffness (Nmm/°)		
Group	Average	STDEV	STDERR	Average	STDEV	STDERR
	52 weeks			52 weeks		
1	1286.9	256.1	71.0	155.5	44.9	12.5
2	1246.4	343.5	103.6	156.3	58.1	17.5
3	692.5	185.7	53.6	86.9	33.1	9.5
4	1267.5	156.3	45.1	138.9	44.2	12.7
5	717.5	278.4	80.4	96.6	40.0	11.5
6	758.2	356.6	107.5	104.8	53.2	16.1

Tabellen F1: Signifikanzen Removal Torque-Tests (P<0.001)

Group	Time		1	2	3	4	5	6
	2weeks	Mean Value (Nmm)	452.3	516.5	251.5	450.8	277.4	274.4
1		452.3			0.01		0.05	0.05
2		516.5			0.001		0.001	0.001
3		251.5				0.01		
4		450.8			0.01		0.05	0.05
5		277.4	0.05	0.001			0.05	
6		274.4	0.05	0.001		0.05		

Group	Time		1	2	3	4	5	6
	8weeks	Mean Value (Nmm)	1055.6	920.4	283.3	1035	290.5	267.7
1		1055.6			0.001		0.001	0.001
2		920.4			0.001		0.001	0.001
3		283.3				0.001		
4		1035			0.01		0.001	0.001
5		290.5	0.001	0.001			0.001	
6		267.7	0.001	0.001		0.001		

Group	Time		1	2	3	4	5	6
	52weeks	Mean Value (Nmm)	1286.9	1246.4	692.5	1267.5	717.5	758.2
1		1286.9			0.001		0.001	0.001
2		1246.4			0.001		0.001	0.001
3		692.5				0.001		
4		1267.5			0.01		0.001	0.001
5		717.5	0.001	0.001			0.001	
6		758.2	0.001	0.001		0.001		

6.2 SIB-Report

Technical Report, March 11, 2010
Frédéric Schütz (Frederic.Schutz@sib-sib.ch)
Bioinformatics Core Facility, Swiss Institute of Bioinformatics
Lausanne, Switzerland

Statistical analysis for Nano Bridging Molecules SA

1 Summary

We examined three different datasets related to dental implants in sheep: a dataset related to biomechanical data (two variables, “torque” and “stiffness”), one related to histomorphometric data (one variable, the new/old bone ratio), and one related to histology data (three variables, “total LR”, “mean cortical” and “mean cancellous”).

For each variable, we looked at the difference in effect between treated implants and control implants that were located in the same animal; treated implants were separated into four groups (based on a cross-classification between dry/wet and rough/smooth).

In each case, the data was represented in the form of a histogram plot, accompanied with an estimation of the continuous density, as well as calculation of the mean and median values. All plots share the same scale on the x-axis, except in the rare cases where the chosen scale could not accomodate all the data (in which case the x-axis is labelled using *italic* numbers to indicate this fact).

Examination of the plots showed that most of the data points were located around the 0 value, showing little indication of a significant effect. However, the data included several outlier points, all of which were located towards higher positive values, and indicate a slight positive trend.

Given the information provided by the plots and summary statistics, no formal hypothesis testing would be required; however, the results obtained using a one sample t-test (for comparing paired data) and a one sample Wilcoxon test are provided for completeness; Wilcoxon tests were performed in addition to the t-tests because of the large outliers present in the different datasets, and which could influence the results. None of the formal tests show a significant result (even before accounting for the effect of multiple testing).

Given the results, further statistical tests were not performed. The assessment of the effect of the surface (rough/smooth and dry/wet) was considered (using a linear or generalized linear model), but it was judged to be of little value on the current dataset.

2 Biomechanical data

2.1 Data

The data consists of 217 measurements, with the following data:

- Groups: 6 (numbered from 1 to 6). The groups provide information about which data are control, and which were treated and with which treatment.
- Animals: 24 (numbered). The numbers are unique identifiers but, as far as we know, do not provide any other information (batches, etc).
- Location1: Left or Right (111 data points Left and 106 Right)
- Location2: 1–9 (for Left positions) and 11–19 (for Right positions). Since part of the information is shared with the Location1 variable, Location2 was recoded so that all data points are between 1 and 9.
- Time: 2, 8 or 52, the number of weeks of healing time.
- Torque: The force required for the failure to occur

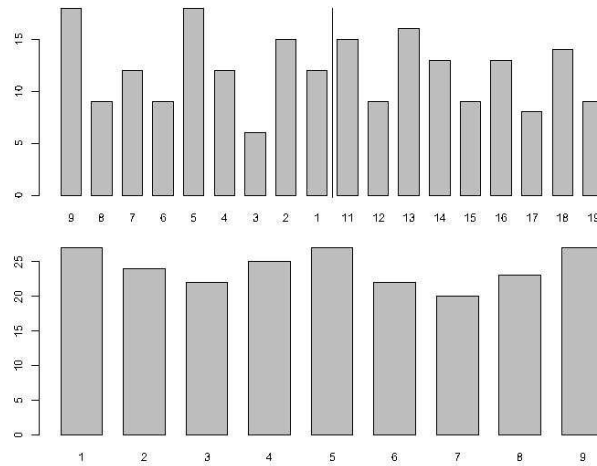


Figure 1: Distribution of the locations.

- Stiffness: The slope of the line
- Failure.Type: type of failure, with 1 representing a clear cut (67 times), and 2 representing another failure (148 times).

Two data points have missing values.

2.2 Univariate summaries

We start by looking quickly at the distribution of the different variables individually.

2.2.1 Location

A look at the distribution of the position (over 18 possibilities) shown on the top panel of figure 1 indicates that not all positions were chosen with the same probability. This is most likely due to the “semi-random” structure of the experimental design (where the different implants were probably randomized in the first animal, but the design was reused, with a shift, in other animals).

However, when the positions from both sides are concatenated, the differences are much lower (lower panel of figure 1), indicating that the bias observed on one side is opposite to the one observed on the other side.

2.2.2 Torque and stiffness

The distribution of the Torque values shows a clear bimodality (figure 2), which seems mainly due to time (see next section).

2.3 Analysis

2.3.1 Pairwise differences

Pairwise differences are provided in the original data file, in the form of percentages:

$$\frac{\text{Torque}_{\text{treated}} - \text{Torque}_{\text{control}}}{\text{Torque}_{\text{control}}} \times 100$$

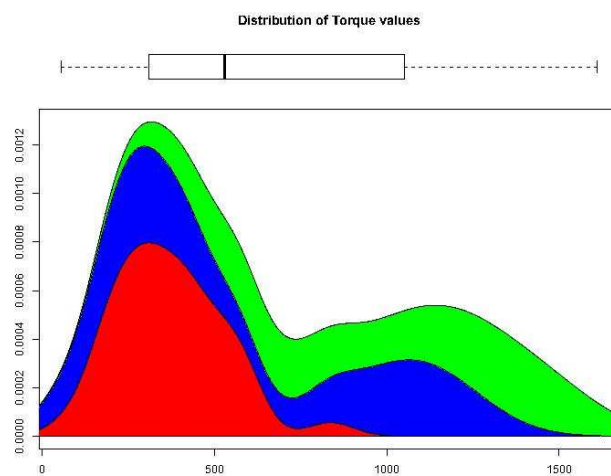


Figure 2: Distribution of the Torque values; the distribution is split according to the time: red for 2 weeks, blue for 8 weeks and green for 52 weeks.

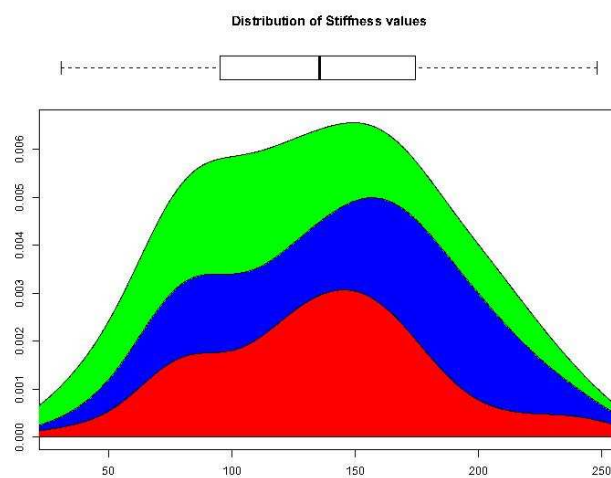


Figure 3: Distribution of the Stiffness values; the distribution is split according to the time: red for 2 weeks, blue for 8 weeks and green for 52 weeks.

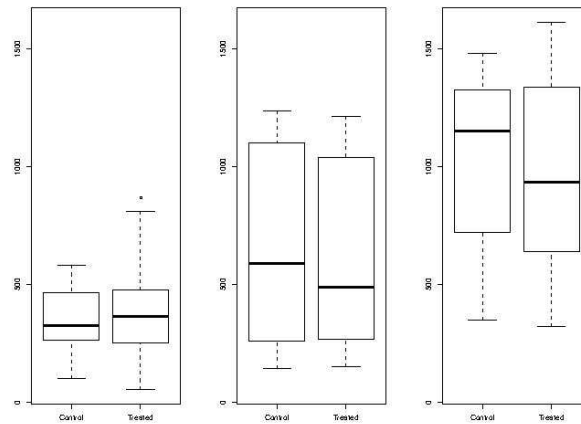


Figure 4: Distribution of the Torque values over time in control and treated groups: after 2, 8 and 52 weeks.

As shown on figure 5, these numbers tend to produce large outliers, whenever the value for the control was small. Because the distribution is skewed, calculating averages over these numbers will produce inflated results, which reflects only a small portion of the values.

	t test				Wilcoxon test			
	rough dry	rough wet	smooth dry	smooth wet	rough dry	rough wet	smooth dry	smooth wet
2	0.16	0.04	1	0.37	0.3	0.05	0.34	0.52
8	0.09	0.36	0.36	0.18	0.09	0.52	0.97	0.47
52	0.45	0.48	0.38	0.97	0.72	0.23	0.41	0.73

Table 1: P-values obtained using a one-sample t-test and one sample wilcoxon test, testing if the center of the difference between the torque values is significantly different from 0.

Although the outliers tend to be distributed on the positive side (indicating a trend towards positive values, particularly visible when the mean is calculated), the actual centers of these distributions are close to 0 (indicating little difference).

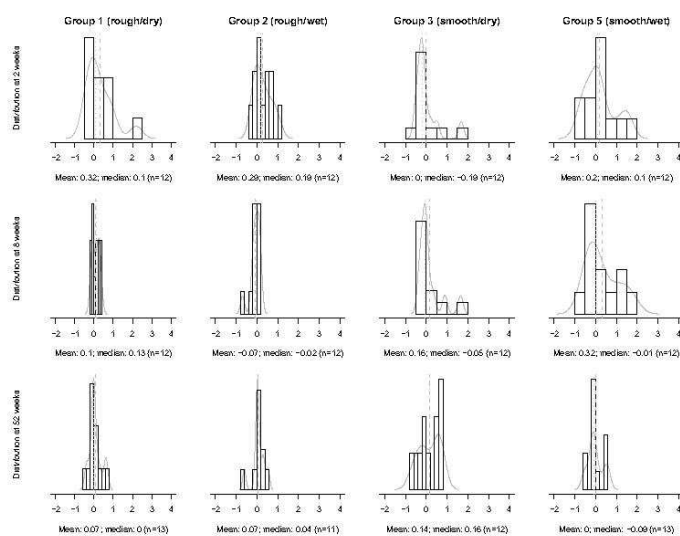


Figure 5: Pairwise differences of Torque values ("1" corresponds to an increase of 100% for treated compared to control). Mean is displayed with a dashed line, median with a dotted line.

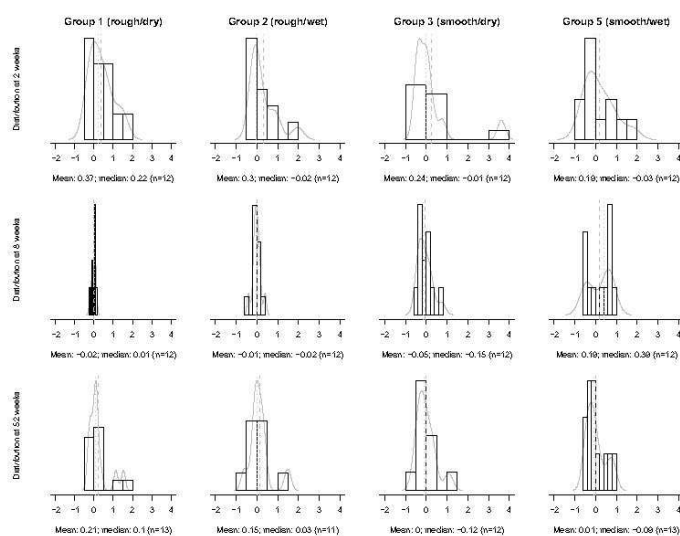


Figure 6: Pairwise differences of Stiffness values ("1" corresponds to an increase of 100% for treated compared to control). Mean is displayed with a dashed line, median with a dotted line.

	t test				Wilcoxon test			
	rough dry	rough wet	smooth dry	smooth wet	rough dry	rough wet	smooth dry	smooth wet
2	0.05	0.14	0.48	0.39	0.13	0.57	0.91	0.62
8	0.54	0.83	0.59	0.24	0.79	0.79	0.38	0.18
52	0.18	0.4	0.98	0.92	0.38	0.56	0.7	0.85

Table 2: P-values obtained using a one-sample t-test and a one-sample wilcoxon test, testing if the center of the difference between the stiffness values is significantly different from 0.

3 Histomorphometric data

This dataset consists in the following variables:

For each implant, four images are taken (TIF files) and the following variables are extracted (in addition to the animal ID, the group and the time):

- Area (1–4): indicates whether the picture was taken on the left or the right of the screw (an arbitrary choice), and whether we are looking at tissue within and between the threads or in an equally sized area outside the threads
- Gesamt: the total number of pixels on the picture (which should be equal in all cases)
- The number of pixels corresponding to different regions:
 - old bone matrix
 - new bone matrix
 - other tissue
 - implant

To compare the new/old bone matrix ratios, the following procedure was used:

- For each implant, the four data points provided (from the 4 images: “surrounding right”, “surrounding left”, “interface right” and “interface left”, as coded by the “area” variable) were averaged separately for the “Old matrix” and “new matrix” measurements
- The data is paired by animal (treatment and the corresponding control in an animal); if possible, each data point is paired with a control present on the side (left or right). When several controls are present, or it is not possible to match uniquely one treated implant with one control, the values are averaged.
- Percentages of increase/decrease are calculated using each data pair.

	t test				Wilcoxon test			
	rough dry	rough wet	smooth dry	smooth wet	rough dry	rough wet	smooth dry	smooth wet
2	0.41	0.25	0.3	0.33	0.69	0.05	0.38	0.46
8	0.31	0.9	0.07	0.24	0.55	0.55	0.08	0.69
52	0.23	0.33	0.79	0.97	0.31	0.38	0.94	0.81

Table 3: P-values obtained using a one-sample t-test and a one sample Wilcoxon test, testing if the mean of the difference between the new/old bone ratio values is significantly different from 0.

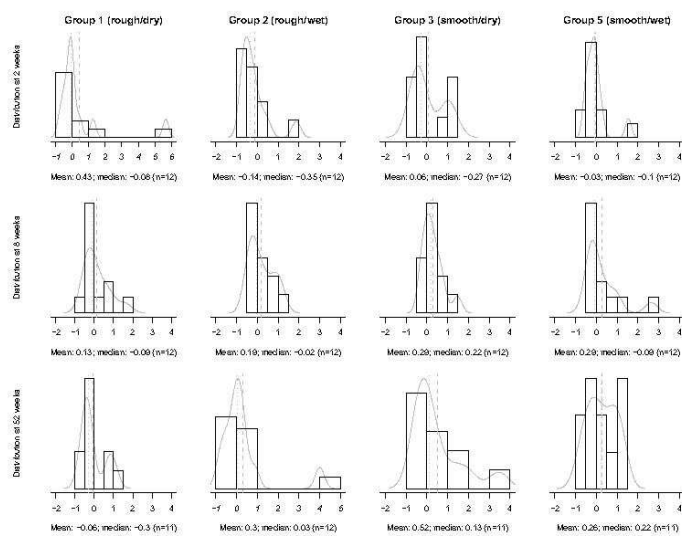


Figure 7: Pairwise differences for "new/old bone matrix" values ("1" corresponds to an increase of 100% for treated compared to control). Mean is displayed with a dashed line, median with a dotted line.

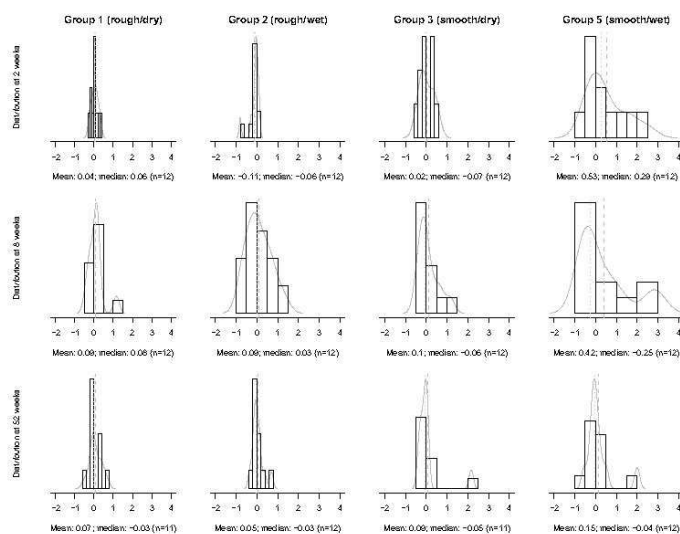


Figure 8: Pairwise differences for “total LR” values (“1” corresponds to an increase of 100% for treated compared to control). Mean is displayed with a dashed line, median with a dotted line.

4 Histology data

	t test				Wilcoxon test			
	rough dry	rough wet	smooth dry	smooth wet	rough dry	rough wet	smooth dry	smooth wet
2	0.49	0.16	0.85	0.09	0.46	0.23	0.92	0.21
8	0.5	0.44	0.6	0.27	1	0.67	0.75	0.53
52	0.45	0.58	0.67	0.47	0.76	0.84	0.24	0.97

Table 4: P-values obtained using a one-sample t-test and a one sample Wilcoxon test, testing if the center of the difference between the total LR values is significantly different from 0.

5 Technical notes

All statistical calculations were performed using the R statistical software.

Boxplots were automatically generated using the default parameters: the box represents values between 25% and 75% of the data, with the median at 50%; outliers are scores that are more than 1.5 times the interquartile range (75%-25%, the width of the box) away from the box and are indicated by dots (O); whiskers extend to the highest or lowest score not considered to be an outlier.

Densities were created using the default values in R (Gaussian kernel); a visual inspection and a comparison with the histograms was performed to make sure that these values were adequate.

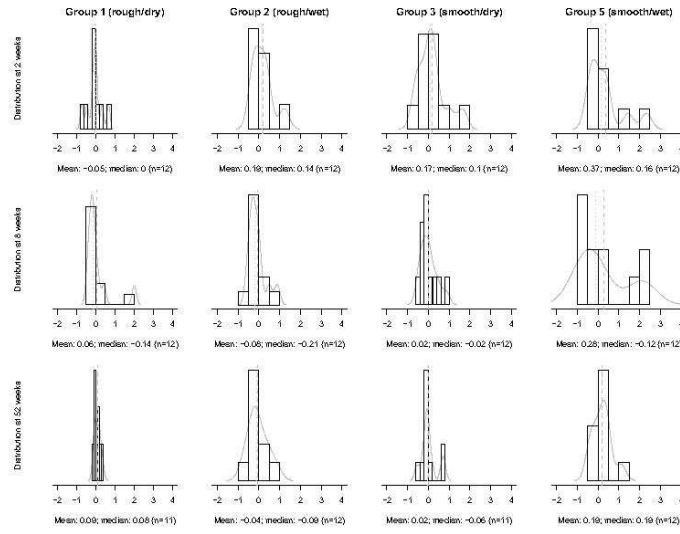


Figure 9: Pairwise differences for “mean cortical” values (“1” corresponds to an increase of 100% for treated compared to control). Mean is displayed with a dashed line, median with a dotted line.

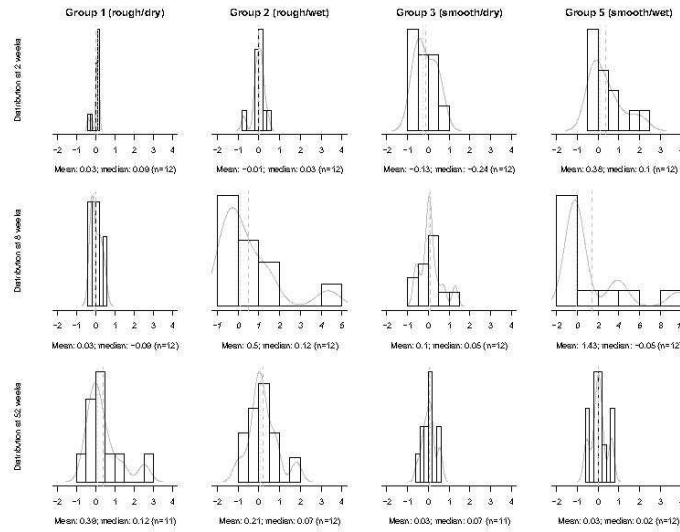


Figure 10: Pairwise differences for “mean cancellous” values (“1” corresponds to an increase of 100% for treated compared to control). Mean is displayed with a dashed line, median with a dotted line.

	t test				Wilcoxon test			
	rough dry	rough wet	smooth dry	smooth wet	rough dry	rough wet	smooth dry	smooth wet
2	0.74	0.32	0.41	0.22	0.67	0.31	0.61	0.36
8	0.89	0.76	0.5	0.46	0.92	0.45	0.35	0.97
52	0.14	0.78	0.86	0.22	0.14	0.56	0.91	0.24

Table 5: P-values obtained using a one-sample t-test and a one-sample Wilcoxon test, testing if the center of the difference between the mean cortical values is significantly different from 0.

	t test				Wilcoxon test			
	rough dry	rough wet	smooth dry	smooth wet	rough dry	rough wet	smooth dry	smooth wet
2	0.51	0.93	0.4	0.13	0.22	0.81	0.41	0.24
8	0.53	0.72	0.29	0.17	0.57	0.93	0.62	0.97
52	0.18	0.34	0.73	0.79	0.32	0.47	0.7	0.68

Table 6: P-values obtained using a one-sample t-test and one-sample Wilcoxon test, testing if the center of the difference between the mean cancellous values is significantly different from 0.

6.3 Abbildungen

Abb. 1: BIC Auswertung Total Right

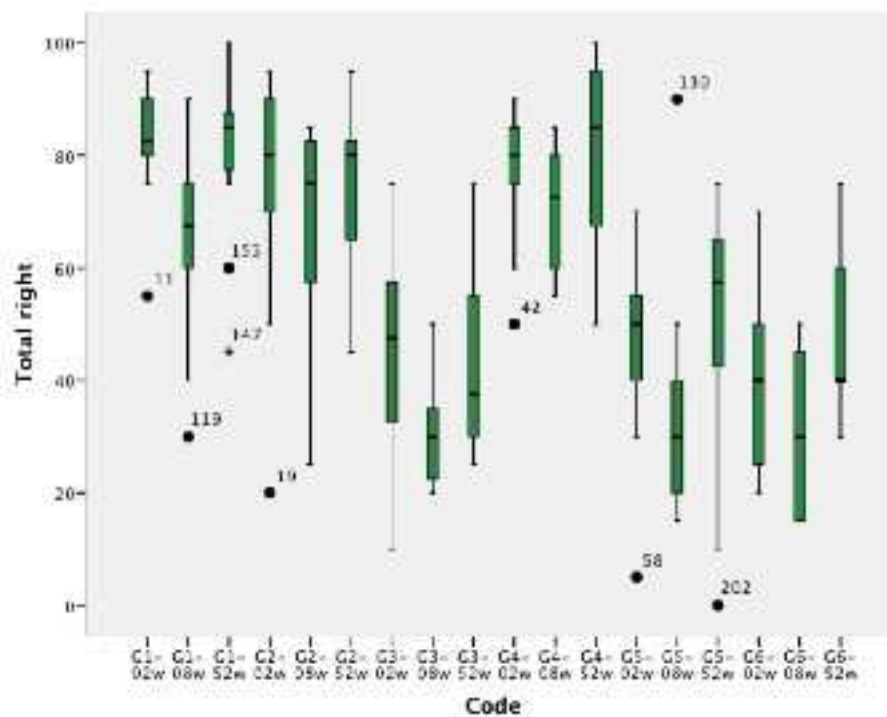


Abb. 2: BIC Auswertung Total left

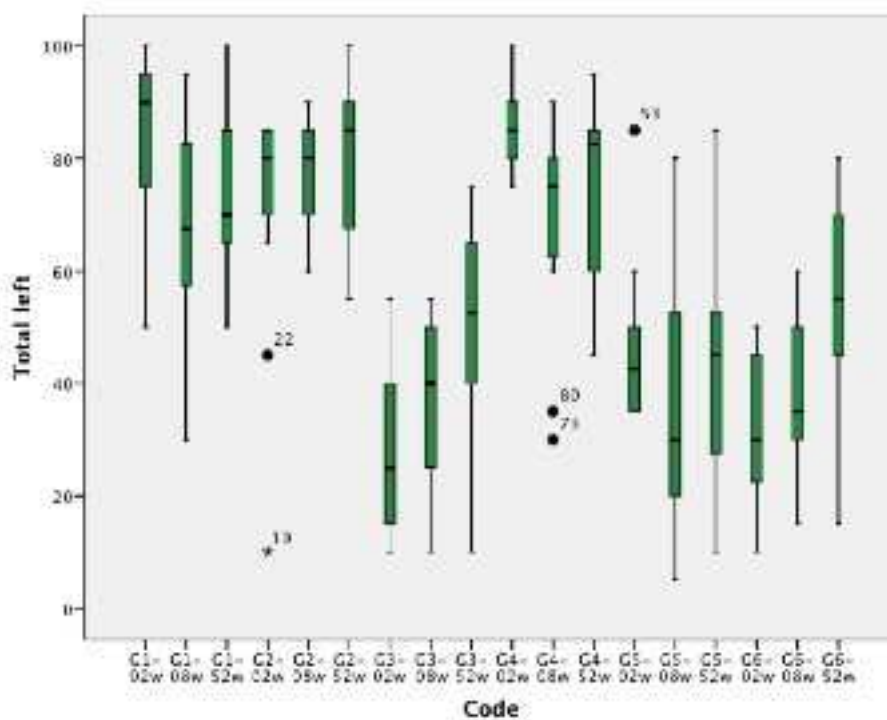


Abb. 3: BIC Auswertung Mean Cancellous

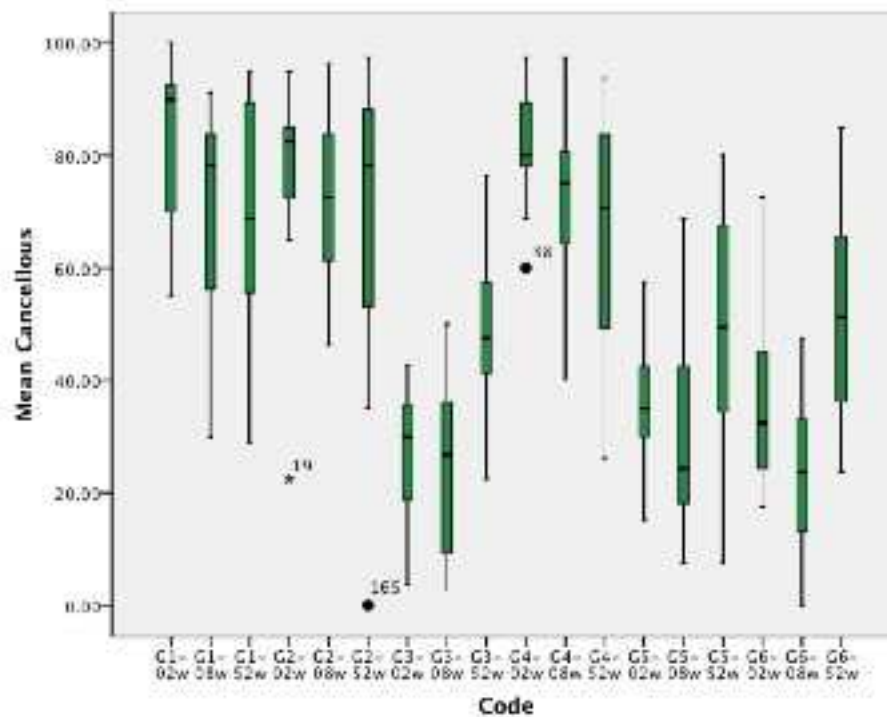
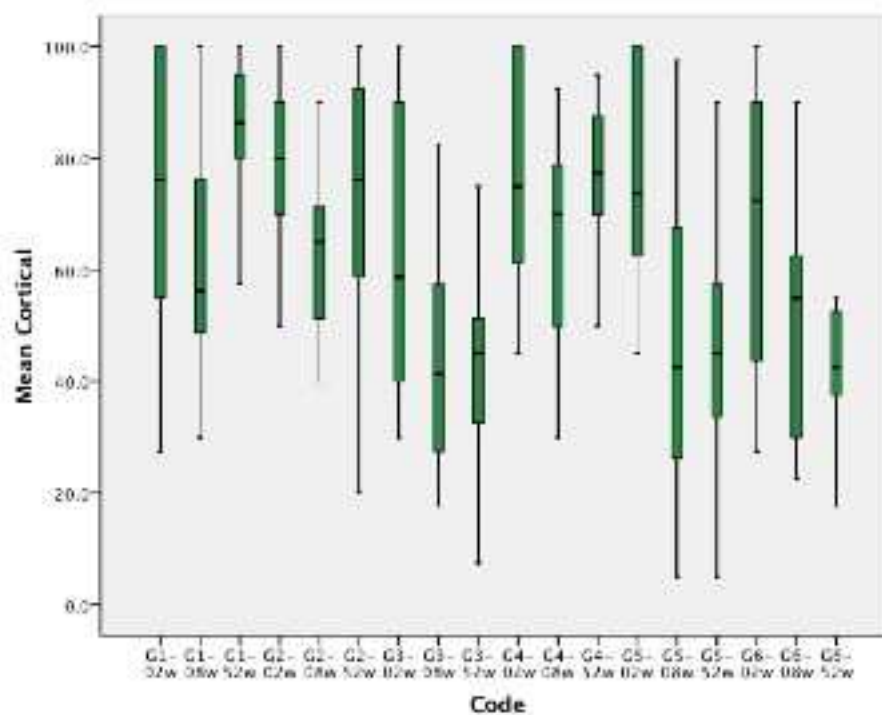


Abb. 4: BIC Auswertung Mean Cortical



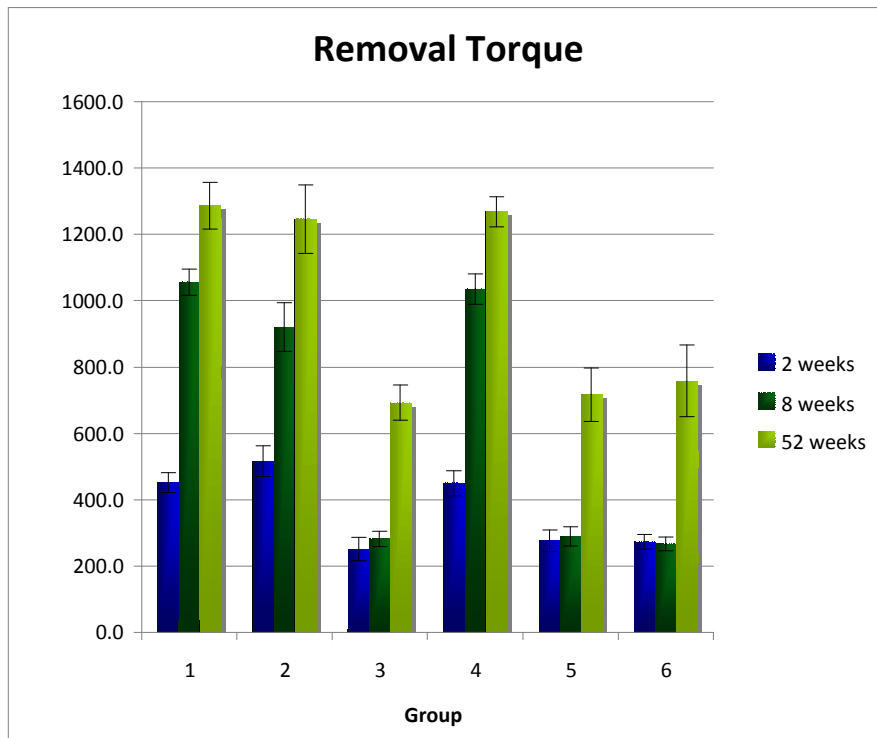


Abb. 5: Torque-Werte der verschiedenen Gruppen und Zeitpunkte in Nmm

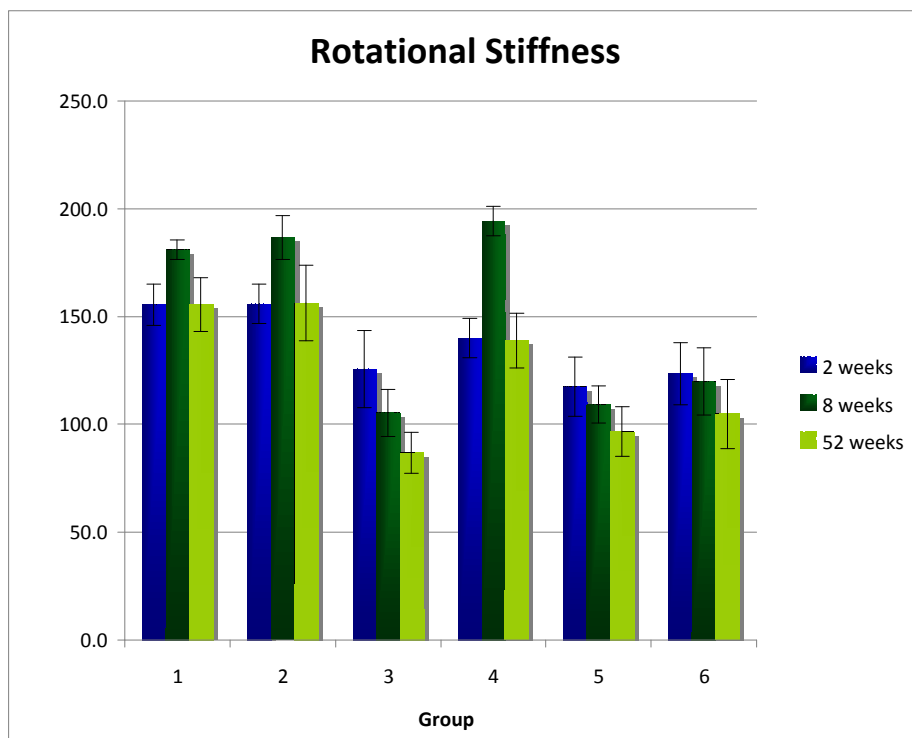


Abb. 6: Steifigkeit der verschiedenen Gruppen und Zeitpunkte in Nmm/°

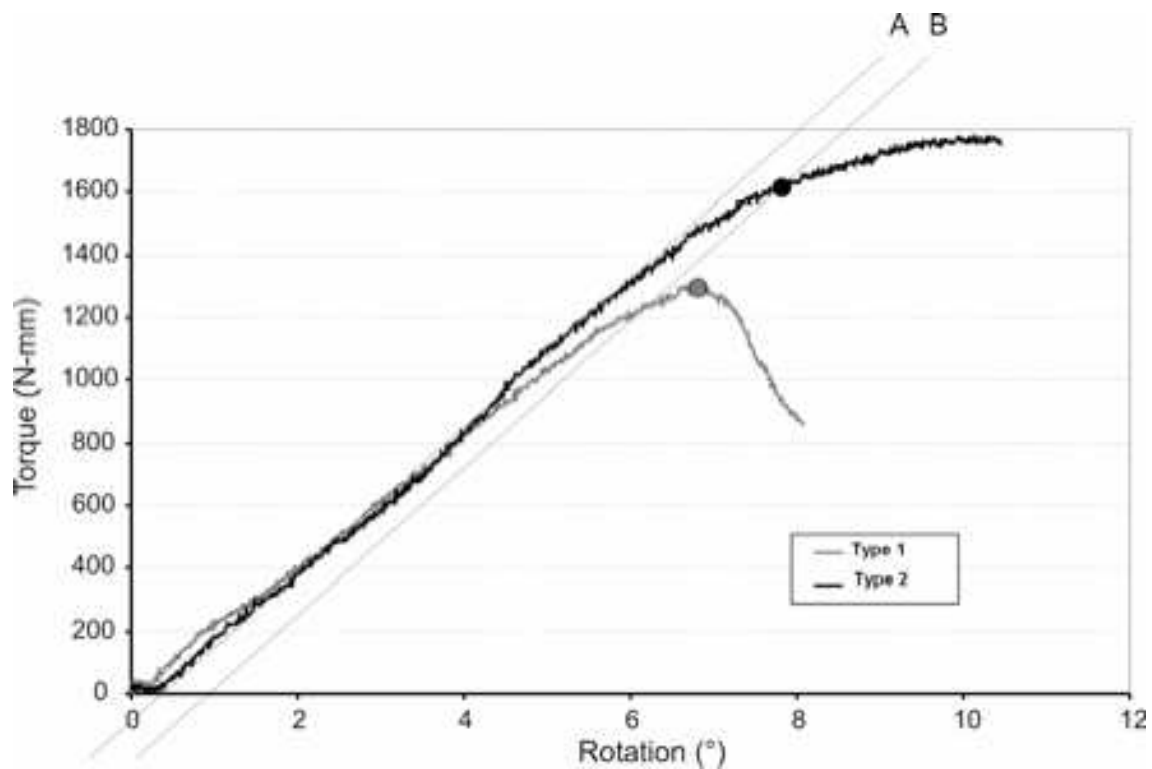


Abb. 7: Torque-Rotationskurven Typ 1 und Typ 2

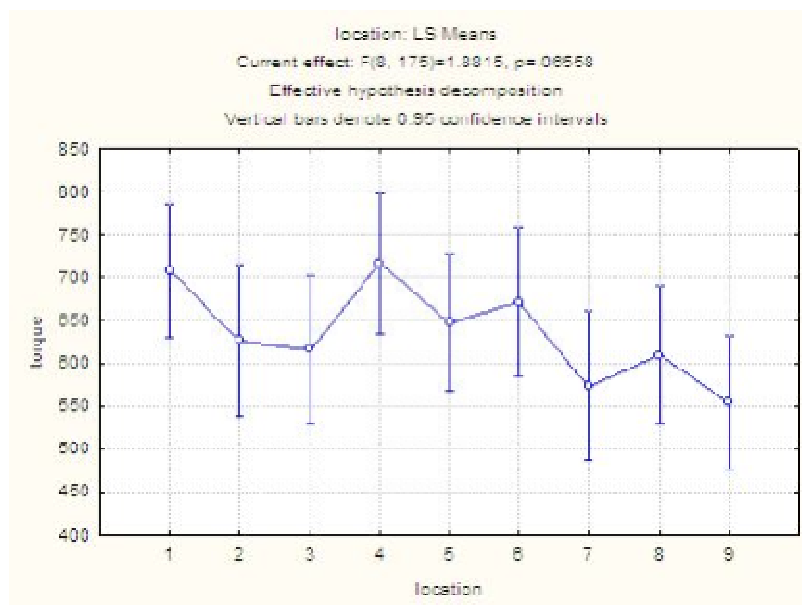


Abb. 8: Verteilung Position Implantat und Torque-Werte



Abb. 9: Lagerung und Schnittebene Schaf während OP

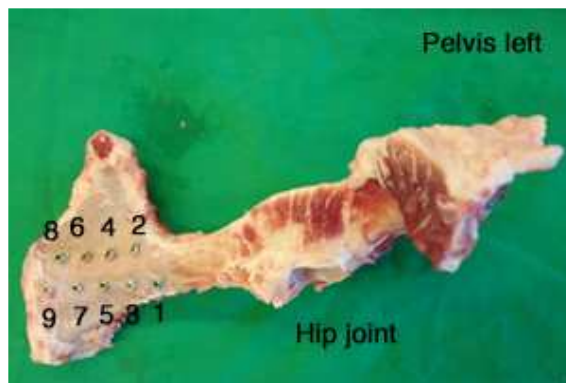


Abb.10: Positionierung der Implantate in dorsoventraler Übersicht



Abb. 11: Bohrschablone



Abb. 12: Eindrehen der Implantate intra operationem

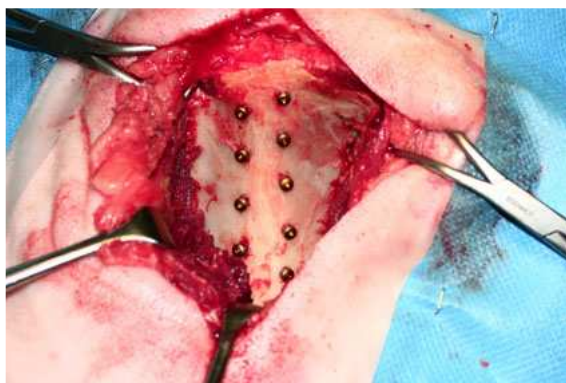


Abb. 13: Operationsfeld nach Implantation



Abb. 14: Freigelegter Knochen mit Implantaten nach der Schlachtung



Abb. 15: Vergleich Übersichtsaufnahme post operationem mit Übersichtsaufnahme post Schlachtung



Abb. 16: Knochenproben aufbereitet für Histologie und Removal-Torque-Test

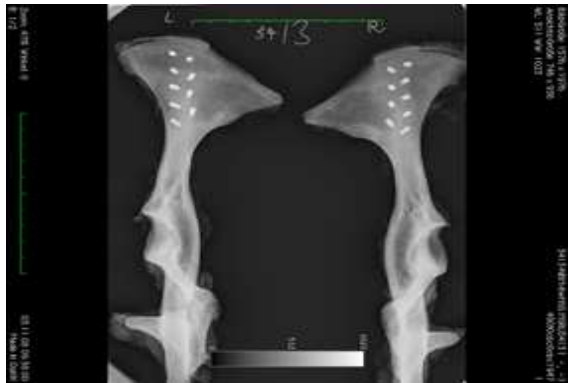


Abb. 17: Röntgenaufnahme dorsoventrale Übersicht post Schlachtung

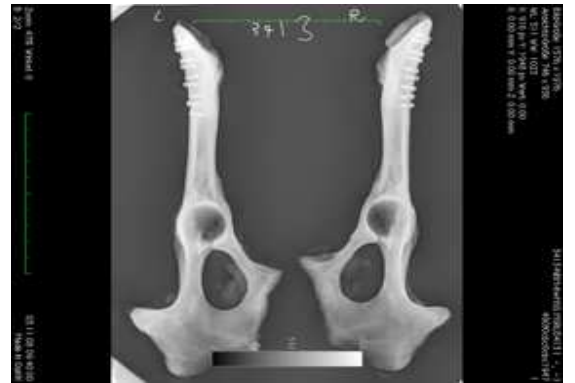


Abb. 18: Röntgenaufnahme laterolaterale Übersicht post Schlachtung



Abb. 19: Removal-Torque-Test mit Mini Bionix Test Maschine



Abb. 20: Präparation der Knochenproben für den Torque-Test

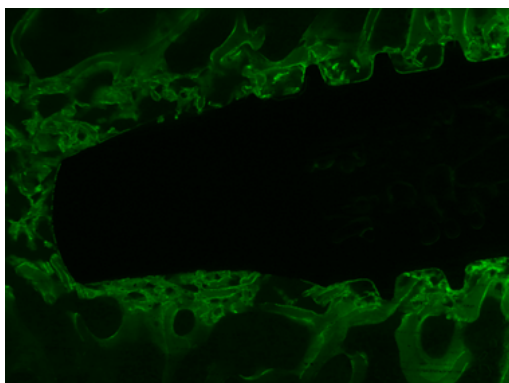


Abb. 21: Fluoreszenzmarkierung mit Calceingrün 11 Tage post OP, Implantatspitze

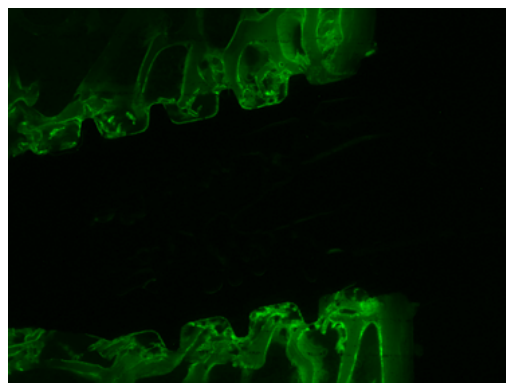


Abb. 22: Fluoreszenzmarkierung mit Calceingrün 11 Tage post OP, Implantatschulter

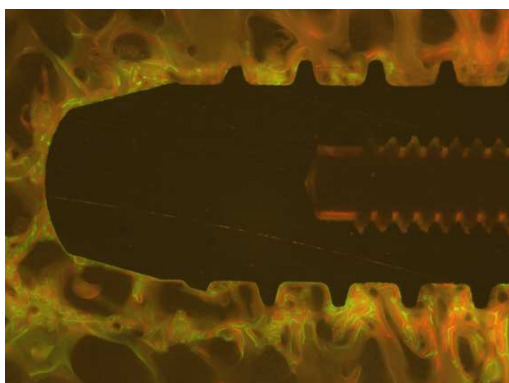


Abb. 23: Fluoreszenzmarkierung mit Calceingrün (11 Tage post OP), Xylenolorange (28 Tage post OP), Oxytetracyclin (3 Tage vor Schlachtung), Implantatspitze

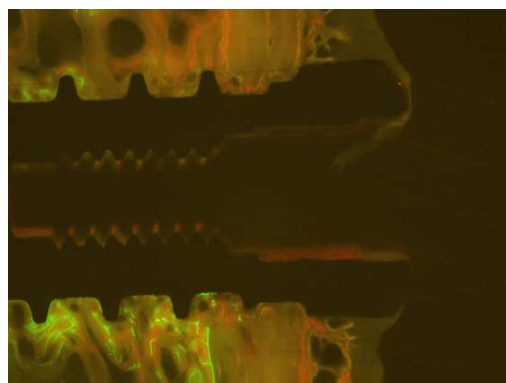


Abb. 24: Fluoreszenzmarkierung mit Calceingrün (11 Tage post OP), Xylenolorange (28 Tage post OP), Oxytetracyclin (3 Tage vor Schlachtung), Implantatschulter

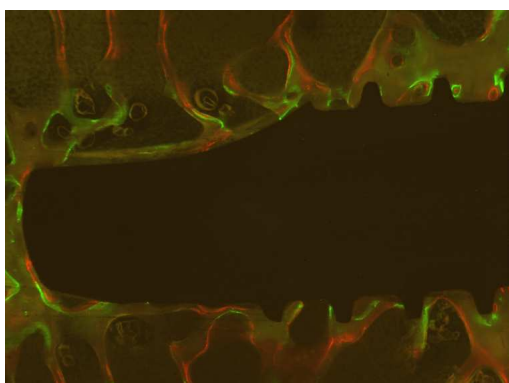


Abb. 25: Fluoreszenzmarkierung mit Calceingrün (10 Monate post OP), Xylenolorange (11 Monate post OP), Oxytetracyclin (3 Tage vor Schlachtung), Implantatspitze

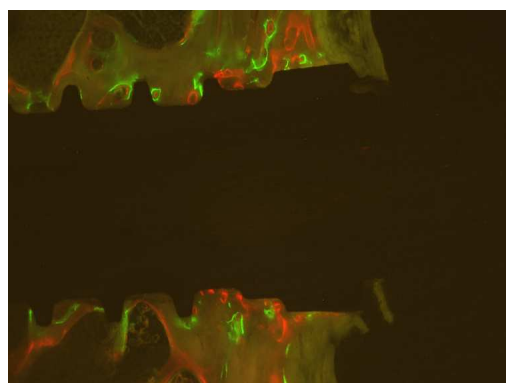


Abb. 26: Fluoreszenzmarkierung mit Calceingrün (10 Monate post OP), Xylenolorange (11 Monate post OP), Oxytetracyclin (3 Tage vor Schlachtung), Implantatschulter



Abb. 27: Übersichtsaufnahme (Färbung mit Toluidinblau, 12.5xVergrößerung)

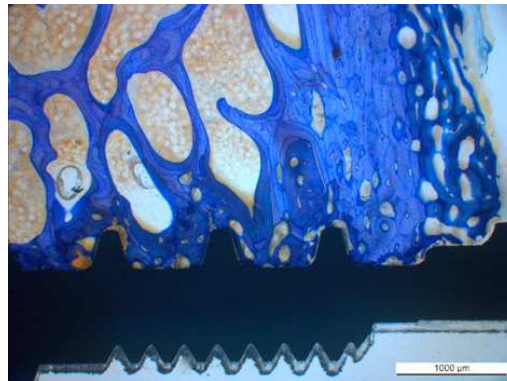


Abb. 28: Aufnahme Gewindegang rechts (Färbung mit Toluidinblau, 12.5xVergrößerung)

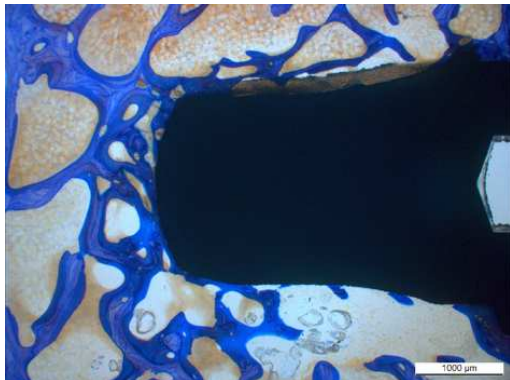


Abb. 29: Aufnahme Implantatspitze (Färbung mit Toluidinblau, 10xVergrößerung)

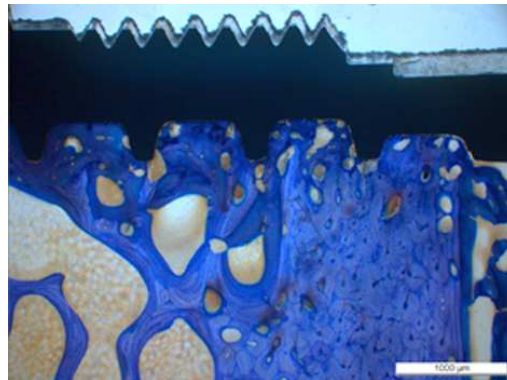


Abb. 30: Aufnahme Gewindegang links (Färbung mit Toluidinblau, 12.5xVergrößerung)

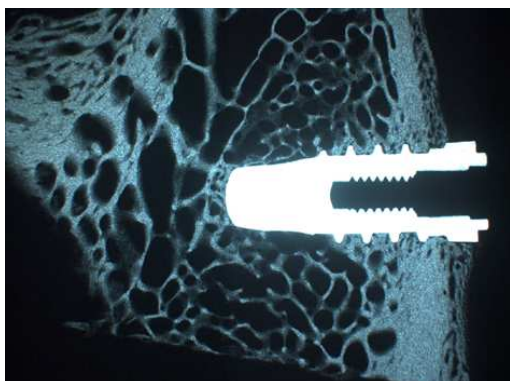


Abb. 31: Aufnahme Mikroradiografie

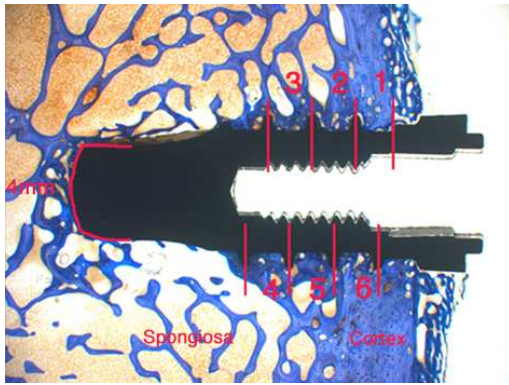


Abb. 32: Implantateinteilung in Sektoren für histologische Auswertung

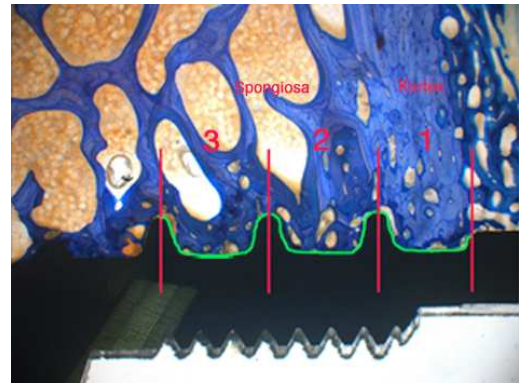


Abb. 33: Auswertungsschema BIC nach Knochenqualität und Einteilung in Sektoren

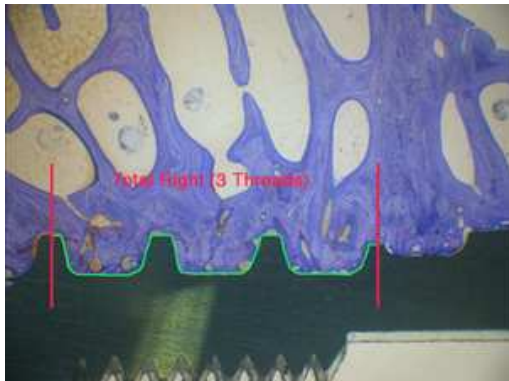


Abb. 34: Auswertungsschema BIC TR und TL unabhängig der Knochenqualität jeweils 3 Gewindegänge umfassend

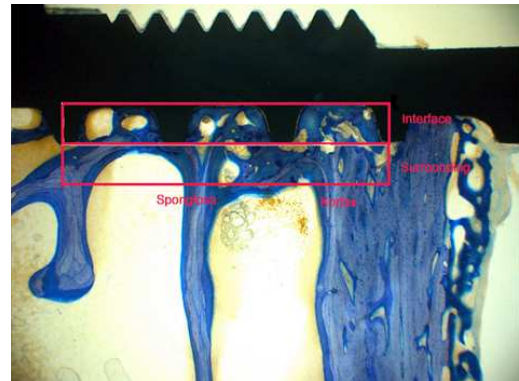


Abb. 35: Auswertungsschema Histomorphometrie; Einteilung in Implantat-Interface und Implantat-Surrounding jeweils 3 Gewindegänge umfassend



Abb. 36: Auswertung Histomorphometrie Implantat-Surrounding

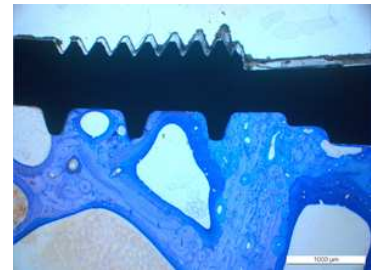
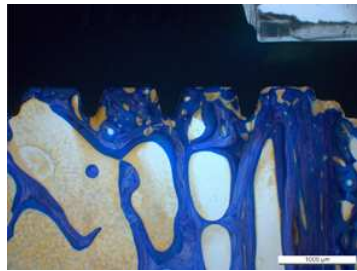
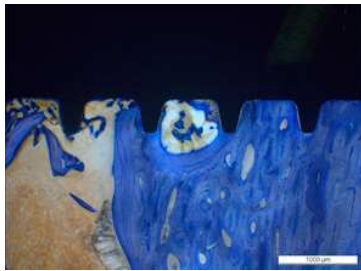


Abb. 37: Auswertung Histomorphometrie Implantat-Interface

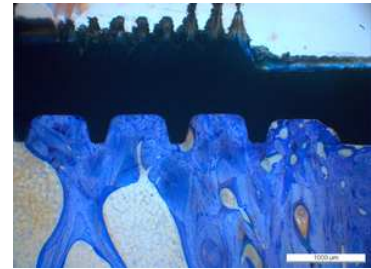
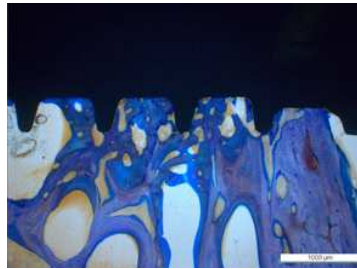
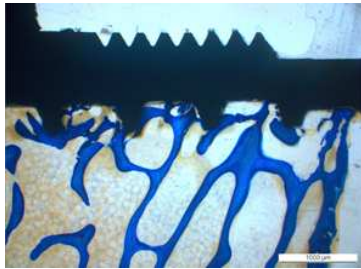
Abb. 38: Vergleich der Gruppen (12.5xVergößerung)
2 Wochen **8 Wochen**

52 Wochen

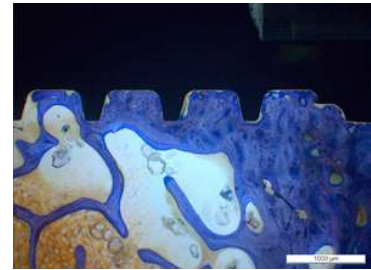
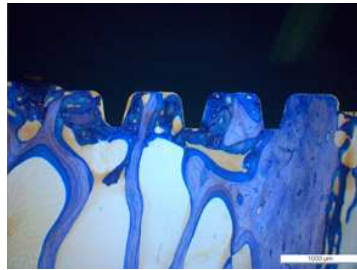
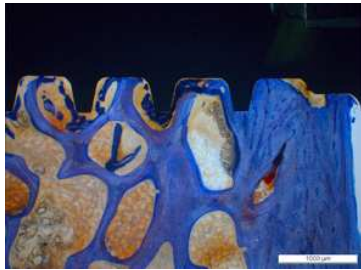
G1



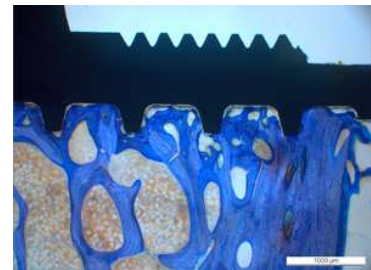
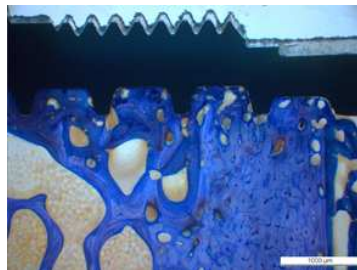
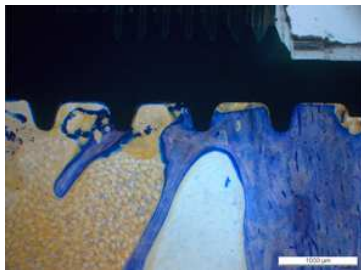
G2



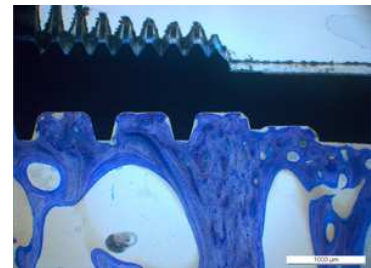
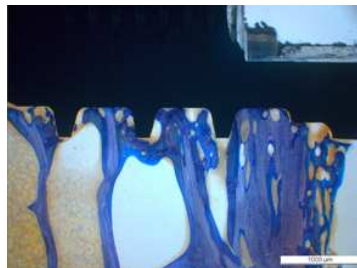
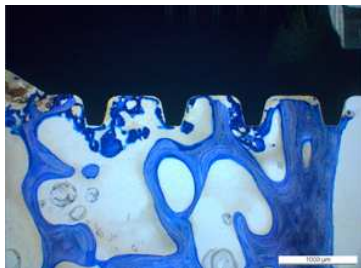
G3



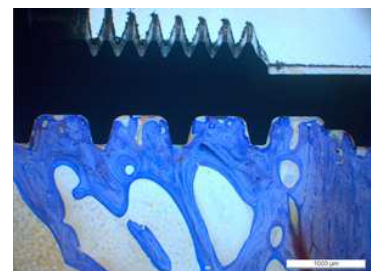
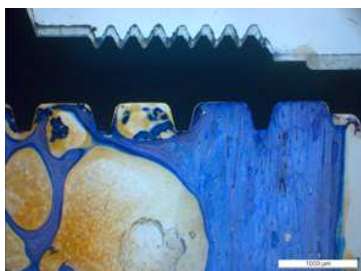
G4



G5



G6



Abkürzungsverzeichnis

SfL®	SurfLink®
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
s.c.	subcutan
p.o.	per os
w	Woche
d	Tag
OP	operationem
P	Position
R	rechts
L	links
I.E.	Internationale Einheiten
G	Gruppe
BIC	Bone To Implant Contact
STDEV	Standard Deviation
STDERR	Standard Error
TR	Total Right
TL	Total Left

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt an dieser Stelle **Frau Prof. Brigitte von Rechenberg**, Leiterin der Musculoskeletal Research Unit, für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung und die Hilfe, für die Freiheit, die Verantwortung und das Vertrauen während der Bearbeitung, für die vielen fachlichen wie wegweisenden Ratschläge, für die vermittelte Begeisterung für die Forschungsarbeit und für die Freude und den Stolz, mit der ich jeden Tag in der MSRU gearbeitet habe. Ihrer Kompetenz, Professionalität und ihrem Führungsstil bringe ich grosse Bewunderung entgegen.

Dr. Stephen Ferguson aus dem ARTORG Center in Bern danke ich sehr herzlich für die Übernahme des Korreferats.

Für den unermüdlichen und konsequenten Einsatz für die MSRU gebührt mein Dank und Respekt **Herrn Prof. Jörg Auer**, Direktor der Pferdeklinik der Universität Zürich. Respekt und Dank gilt an dieser Stelle auch meinem Projektpartner von Nano Bridging Molecules SA, **Dr. Björn-Owe Aronsson** und **Dr. Sabrina Buchini**. Ebenfalls danke ich **Gaby Schmid** und **Rainer Egle** für die vielen Stunden produktiver Zusammenarbeit.

Für zwei wundervolle, glückliche, erfüllte und unvergessliche Jahre, für die Kollegialität, die Freundschaft und die gemeinsam erlebten Momente möchte ich mich beim Team der MSRU bedanken: **Karina Klein, Peter Kronen, Michèle Sidler, Stefan Stübinger, Katja Nuss, Anja und Martin Waselau, Käthi Kämpf, Sven Nielsen, Maren Lesser, Nico Lagerpusch, Andrea Wolk, Christine Sievert, Philipp Conze, Nathalie Fouché, Sabrina Ernst, Tetyda Dobak, Silvana Manzanell, Bernadette Linsbichler, Hannah Junge, Stephanie v. Plockie, Kiki v. Wedel, Christina Biermeier, Inga Plate, Dorothee Heidenreich und Birthe Pegel**. Ihr seid unersetzbare Kollegen und Freunde. Ich werde Euch vermissen!

Für die chirurgisch vorbildliche Durchführung meines Projektes geht ein grosser Dank an **Karina Klein** und **Martin Waselau**. Ganz besonders gebührt dieser auch **Käthi Kämpf**, für ihre stets hilfsbereite und bewundernswert fröhliche Art sowie ihre unersetzliche Hilfe im Labor, wie auch **Sabina Wunderlin** und **Kati Zlinsky** für die Bearbeitung meiner vielen Histologieschnitte. **Phillipe Gédet** aus dem ARTORG Center in Bern danke ich sehr für die Durchführung der Torque-Tests, seine Geduld und die vielen fachlich wie auch persönlich bereichernden Gespräche.

Dem **Team am Tierspital**, insbesondere den **Pflegern der Rinderklinik**, den **Schlachtern Bruno und Paul**, den **Fahrern Alois, Philipp und Markus** und den **OP-Helfern Kisi und Michi** gebührt ein grosser Dank für die vermittelte Freude an der

Arbeit und den herzlichen Umgang am Tierspital. Ohne sie wäre ein reibungsloser Ablauf meines Projektes nicht möglich gewesen.

Meine tiefe Bewunderung und Achtung an dieser Stelle gebührt **Familie Knüsel** vom Staffelegghof für das professionelle Managament unserer Herde und die Herzlichkeit, mit der wir immer willkommen waren.

Besonders möchte ich mich auch bei **Dr. Peter Kronen** bedanken, der mir mit Rat und Tat bei der Planung meiner Zukunft eine unersetzliche Stütze war.

Dr. Stefan Stübinger gilt meine tiefe Verbundenheit und Dank für seinen fachlichen wie auch persönlichen Einsatz, mit dem er mir immer zur Seite stand und mir die Thematik der Implantologie und die Begeisterung für dieses Fach ein grosses Stück näher gebracht hat.

Meinen **Geschwistern** und **Freunden**, die mich bis hierher begleitet haben und die immer ein offenes Ohr und Tür für mich hatten, möchte ich dafür an dieser Stelle sehr danken.

Von tiefem Herzen an dieser Stelle ein Dank an meine **Eltern**, ohne die ich meinen Traum des Tiermedizinstudiums nicht verwirklichen hätte können, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen und die mich in allen meinen Entscheidungen immer bestärkt und unterstützt haben.

Meinen **Grosseltern** möchte ich danken, dass sie mir in jeder Lebenslage ein grosses Vorbild sind.

Lebenslauf

Name	Marcella v. Salis-Soglio
Geburtsdatum	10.02.1983
Geburtsort	Starnberg
Nationalität	Deutsch/Schweiz
1989-1993	Grundschule Gauting
1993-2002	Otto-von-Taube-Gymnasium Gauting
2002	Abschluss Allgemeine Hochschulreife
2002-2004	Studium der Veterinärmedizin an der Veterinärmedizinischen Fakultät Leipzig/Deutschland
2004-2005	Erasmus Austausch an der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich/ Schweiz
2005-2008	Fortsetzung des Studiums der Veterinärmedizin an der Veterinärmedizinischen Fakultät Leipzig/Deutschland
Februar 2008	Erhalt der Approbation
März 2008-Dezember 2009	Promotion in der Musculoskeletal Research Unit (MSRU), Departement Pferde der Vetsuisse- Fakultät der Universität Zürich/Schweiz unter der Leitung von Frau Prof. Brigitte von Rechenberg